



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
COMUNITÁRIA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE PACIENTES COM
FORMAS GRAVES DE DENGUE EM FORTALEZA - CEARÁ.**

MEIRE LUCE MOREIRA ROLIM

FORTALEZA – CEARÁ

2005

MEIRE LUCE MOREIRA ROLIM

**ASPECTOS CLÍNICO-LABORATORIAIS DE PACIENTES
COM FORMAS GRAVES DE DENGUE, FORTALEZA - CEARÁ.**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Saúde Pública, Área de concentração em Epidemiologia, do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade Federal do Ceará, para obtenção de Título de Mestre em Saúde Pública.

**ORIENTADOR: DR. JOSÉ WELLINGTON DE OLIVEIRA
LIMA**

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. IVO CASTELO BRANCO
Apoio : Fundação Cearense de Apoio Científico e Tecnológico - FUNCAP

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima
1º. Membro

Prof. Dr. Ivo Castelo Branco Coelho
2º. Membro

Prof^ª. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva
3º. Membro

DATA DA DEFESA: 01 de julho de 2005

*“Nenhum de nós
pode programar a vida
como linha reta
imutável, inflexível...
A cada instante
as surpresas rebentam
e temos que ter
humildade e imaginação criadora
para ir salvando o essencial
através do inesperado de cada instante...”*

D. Helder Câmara

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Adalgisa e Francisco Rolim; à minha filha, Izabel; ao meu marido, Adenilson; e às minhas irmãs, Rose e Rosângela: que me mostram o verdadeiro sentido de existir, dando-me força e alegria a cada amanhecer.

AGRADECIMENTOS

Sobretudo agradeço a Deus, por iluminar meu caminho mostrando que o seu amor transcende a todas as atrocidades da vida.

Ao grande mestre Dr. José Wellington de Oliveira Lima, pela visão e difusão do conhecimento, dedicação, compreensão, amizade e sabedoria.

Ao Dr. Ivo Castelo Branco, que desprendeu o seu precioso tempo e contribuiu com o seu brilhante conhecimento.

Aos professores e todos que compõem a Coordenação do Mestrado de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

A todos que construíram este trabalho através da disponibilização dos dados, com destaque às colegas Valéria, pela sensibilidade para a importância do conhecimento, e Eva, pelo seu profissionalismo e amizade.

A Izabel e Fernanda, pela capacidade técnico-profissional e enorme contribuição no que se refere aos exames laboratoriais.

Aos amigos do núcleo de epidemiologia da SESA que me incentivaram e disponibilizaram as informações necessárias, Dina, Suzana, Eliana, Kiliana e Luciano.

À professora Vera, por me tornar leitora de inglês, pela capacidade profissional e amizade.

Aos amigos da FUNASA: Dr. Osvaldo, Maria José, Ivone, Sivanda, Ismênia, Aila, Valéria, Onorina, Itamar, Anilda, Fernanda, Rosalva, Nadja, Lúcia, e Angeli, pela valiosa contribuição na minha vida profissional e emocional e por tudo que aprendi com cada um.

Aos colegas do mestrado, especialmente Lurdinha, Mirela, Giovana, Andréa, Viviane e Dulce, pela partilha e contribuição nesse processo.

Às minhas queridas amigas: Lúcia Andadre, que está presente nos momentos essenciais; Tereza Malveira, pela contribuição neste trabalho; Mércia, Mônica e Ivanília, pelo apoio e amizade, e a todos os outros amigos que de qualquer modo me ajudaram.

Aos meus maravilhosos pais, pelo desmedido carinho, dedicação, perseverança e amor em tudo por mim e meus irmãos.

Aos meus irmãos, principalmente a Rose, que está sempre ao meu lado com atitudes de solidariedade, ensinando-me lições de luta e vida. E a Rosângela, que, num ato feliz, renasceu a vida no seio da nossa família.

Aos meus sobrinhos, em especial Brenda e Breno, que nos alegram com um jeitinho amável, inteligente e dedicado.

Aos cunhados: Neto e Felipe, pela dedicação e engrandecimento da nossa família.

A minha sogra, sogro e minhas cunhadas, que são também meus amigos.

E aqueles que estão ao meu lado, em todos os momentos me revitalizando, compreendendo, e ajudando: minha filha e meu marido. Obrigada, e me desculpem também.

RESUMO

Dengue é uma doença viral, aguda, de variado espectro clínico e grande importância epidemiológica no Brasil, inclusive no Ceará, sendo Fortaleza um município no qual a magnitude do problema consiste na concentração do maior número de casos graves do estado. Esta pesquisa trata-se de um estudo descritivo, prospectivo de dados secundário de 103 casos de dengue registrados em Fortaleza. O objetivo geral foi descrever o perfil da contagem de plaquetas e do hematócrito correlacionando-os com a evolução clínica e tipo de resposta imunológica de pacientes com formas complicadas de dengue internados em três hospitais de Fortaleza em 2003. Os dados foram coletados dos prontuários e somente foram incluídos os casos confirmados por sorologia para o vírus da dengue pela técnica ELISA. Para análise estatística utilizou-se o teste não paramétrico de soma dos postos de Wilcoxon. Como resultados obteve-se que: baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia) foi comum a todos pacientes analisados (o valor mínimo variou de 13.000/mm³ a 75.000/mm³), com declínio na contagem de plaquetas a partir do primeiro dia que foi realizado o exame, sendo mais acentuado do 5º ao 8º dia de evolução da doença. O valor do hematócrito foi instável durante os dias de evolução da doença, com a média mais elevada do 3º ao 6º dia. O valor máximo da média foi de 45.5%, apresentado por apenas 25% dos doentes da sub-amostra. A 1ª manifestação hemorrágica ocorreu desde o 1º dia do início dos sintomas, sendo mais elevada do 5º ao 7º dia; mas após o 10º dia de evolução da doença nenhum paciente apresentou esta manifestação. Não foi estabelecida relação entre trombocitopenia e manifestações hemorrágicas. Não houve relação entre resposta imunológica secundária e trombocitopenia, nem com hemoconcentração, mas foi significativa a relação com hemorragia ou sinais de alerta para os pacientes da sub-amostra que hemoconcentração. Resposta imunológica primária ao vírus da dengue foi mais presente (72,3%) do que resposta secundária (27,7%). Formas não usuais de dengue foram identificadas em 06 (5,8%) dos pacientes da amostra e provavelmente foram os casos mais graves. A importância destes resultados consiste na análise dos dados disponíveis, contribuindo com o conhecimento do perfil das formas graves de dengue no que se refere à identificação precoce dos sinais preditores de gravidade para o melhor monitoramento dos casos. No entanto, ainda são necessários estudos com o intuito de conhecer melhor a dinâmica da doença no nosso meio. Sobretudo, prescinde de políticas que assegurem o efetivo controle da dengue, que se configura um problema de grande severidade, em especial nos grandes centros do país.

ABSTRACT

Dengue is an acute viral disease of varied clinical spectrum and of great epidemiological importance in Brazil, including Ceará being Fortaleza a district in which the magnitude of the problem consists in concentrating a larger number of severe cases of the state. This research is about a descriptive study and prospective of secondary data of 103 cases of dengue registered in Fortaleza. The general objective was to describe profile of the platelets counting and of the hematócrito correlating them with the clinical evolution and type immunological response of patients with severe cases of dengue in three hospitals this district in 2003. The data were collected from hospital files and were included only the cases confirmed by serology for the virus of dengue by ELISA technique. For statistic analysis we used the non-parametrical tests of Wilcoxon post addings. As a result we found out that: the low value of platelets (trombocytopenia) was known to all analyzed patients (the minimum value were varied from 13.000/mm³ to 75.000/mm³), with the decrease in the platelets counting from the first day in which the exam was done being more evident from the fifth to the eighth day of the evolution of the disease. The value of the hematócrito was instable during the days of the evolution of the disease with a higher average from the third to the sixth day. The maximum average value was of 44,5% presented by only 25% of the patients of the sub-sample. The first hemorrhagic manifestation occurred on the first day of the symptoms, being more elevated from the fifth to the seventh day, but after the tenth day of the disease no patient presented this manifestation. It was not established any relation between Trombocytopenia and hemorrhagic manifestations. There was no relation between secondary response and trombocytopenia nor with hemoconcentration but it was significant the relation with hemorrhagic or alert sign of hemoconcentration for the patients of the sub-sample. Primary immunological response to the virus of dengue was more present (72,3%) than the secondary response (27,7%). Unusual cases of dengue were identified in 06 (5,8%) of the patients of the sample, and probably were the most severe cases. The importance of these results consists of the available data analysis, allowing the knowledge of the severe forms of dengue in order to identify the early signs of gravity and the best way of monitoring. Nevertheless it is still necessary to know better the dynamic of the illness in our environment. Moreover it is necessary to assure the effective control of the illness, which is a problem of great seriousness especially in the big centers of our country.

LISTA DE TABELAS GRÁFICOS E ANEXOS

Tabela 1: Descrição de uma amostra de pacientes (N=103) com formas graves de dengue, ocorrida: fortaleza, 2003.

Tabela 2: Distribuição da contagem de plaquetas de uma amostra de 20 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 3: Distribuição da contagem de plaquetas, do 1º ao 12º dia de evolução, de uma amostra de 20 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 4: Dia da primeira manifestação hemorrágica numa amostra de pacientes (N=103) com formas graves de dengue, em Fortaleza, 2003.

Tabela 5: Relação entre a ocorrência de sangramento no quinto (5º) dia de evolução e a contagem da doença e a contagem de plaquetas no 4º, 5º e 5º dia evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 6: Relação entre a ocorrência de sangramento no sexto (6º) dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas no 5º, 6º e 7º dia de evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 7: Relação entre a ocorrência de sangramento no sétimo dia (7º) dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas no 6º, 7º e 8º dia de evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 8: Distribuição do hematócrito de uma amostra de 16 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 9: Distribuição do hematócrito, do 1º ao 12º dia de evolução, de uma amostra de 16 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 10: Dia do primeiro sinal de alerta numa amostra de pacientes (103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 11: Ocorrência de um aumento do hematócrito numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 12: Relação entre contagens de plaquetas e a ocorrência de resposta secundária ao vírus da dengue, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 13: Relação entre o valor do hematócrito e a ocorrência de resposta secundária ao vírus do dengue, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 14: Relação entre a resposta secundária ao vírus do dengue e a ocorrência de hemorragia ou sinais de alerta, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 15: Formas não usuais de dengue, apresentados por 06 pacientes da amostra (N=103) de formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Tabela 16: Sinais e sintomas para FHD, apresentados por 06 pacientes da amostra (N=103) de formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Gráfico 1: Contagem de plaquetas de pacientes com formas graves de dengue, em Fortaleza, 2003.

Gráfico 2: Hematócrito de pacientes com formas graves de dengue, em Fortaleza, 2003.

Anexo 1: Vantagens e desvantagens dos métodos do diagnóstico específico do dengue.

Anexo 2: Coleta de material biológico para isolamento viral e sorologia para dengue

Anexo 3: Ficha de investigação de dengue do SINAN

Anexo 4: Questionário

Anexo 5: Detecção de anticorpos IgM contra o vírus do dengue /MAC-ELISA

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
1.1.	Aspectos epidemiológicos.....	16
1.2.	Aspectos clínicos.....	20
1.3.	Teoria da patogênese da dengue.....	31
1.4.	Aspectos do diagnóstico da dengue.....	38
1.5.	Tratamento.....	43
1.6.	Prevenção e controle.....	44
1.7.	Justificativa.....	46
2.	OBJETIVOS.....	47
3.	MATERIAL E MÉTODOS.....	48
4.	ASPECTOS ÉTICOS	55
5.	RESULTADOS	56
5.1.	Contagem de plaquetas.....	57
5.2.	Hematócrito.....	68
5.3.	Resposta secundária ao vírus da dengue.....	76
5.4.	Formas atípicas ou não usuais de dengue.....	79
6.	DISCUSSÃO	82
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
8.	ANEXOS	
9.	ARTIGO: Sinais clínicos e hematológicos preditores de formas graves de dengue em Fortaleza	

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação é o estudo descritivo de 103 casos de dengue internados em três hospitais de Fortaleza, no Estado do Ceará, no Nordeste do Brasil. Os casos foram designados como forma grave de dengue em virtude dos pacientes apresentarem algum sinal de severidade da doença que tenha justificado a internação. O objetivo foi descrever a evolução clínica da contagem de plaquetas e do hematócrito correlacionando-os com evolução clínica e tipo de resposta imunológica de pacientes com formas graves de dengue,

Os dados foram obtidos dos prontuários dos pacientes, o que difere do projeto inicial, que consistiria em um estudo de caso controle com o objetivo de identificar os fatores de risco para o desenvolvimento das formas graves de dengue. Esse estudo foi inviabilizado como atividade do mestrado em face do tempo determinado para seu cumprimento e das limitações das informações disponíveis. A razão para tal mudança foi o surpreendente declínio na incidência da doença no ano de 2004, quando deveria ser procedida a coleta de dados.

O presente tema é ainda bastante relevante, visto que as epidemias por dengue são cíclicas e o Brasil concentra em torno de 70% dos casos da América Latina (dados do período 1998-2002). Além disso, a região Nordeste ocupa o segundo lugar em incidência no cenário nacional e o Ceará apresenta um número de casos de formas graves elevado, sendo Fortaleza o município de maior importância epidemiológica para o Estado. Portanto, mudamos o objetivo e a metodologia, adequando-os conforme os dados disponíveis.

O trabalho está organizado da seguinte maneira:

A introdução consta da revisão da literatura, na qual foram abordadas as seguintes questões: descrição da doença; vírus, vetor e transmissão; aspectos epidemiológicos e clínicos; teorias da patogênese; diagnóstico; tratamento; prevenção e controle. Nessa seção também apresentamos a justificativa desta pesquisa.

Posteriormente são delineados os objetivos e o método, ao que segue a análise dos resultados. Por fim, apresentam-se as discussões e as considerações finais, mostrando o variado espectro da doença e comparando os resultados encontrados nos casos estudados em Fortaleza com outras regiões do Brasil e do mundo, conforme as epidemias. Os resultados deste estudo apontam a necessidade da realização de estudos prospectivos os quais utilizem metodologias que resultem em conclusões seguras sobre a severidade da doença em nosso meio. Portanto, a validade deste trabalho consiste numa análise dos dados que foram disponíveis no momento e no desencadear de uma série de estudos que necessitam ser viabilizado.

1. INTRODUÇÃO

Dengue é uma doença infecciosa de etiologia viral, transmitida por mosquitos, que pode evoluir como uma forma autolimitada ou como uma forma hemorrágica severa¹.

O vírus da dengue é um arbovírus (“Arthropod-Borne”, que significa “artrópodes hematófagos”) do gênero flavivírus, pertencente à família flaviviridae. Esse flavivírus transporta um único padrão de genoma do RNA, coberto com uma cápsula de base lipídica na qual se encontra a glicoproteína E, que tem função de aderência à célula. O complexo do vírus da dengue (DEN-V) se apresenta em quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4². A família do vírus do dengue também é responsável por viroses do sistema nervoso, como: encefalite japonesa, encefalite de St. Louis e encefalite tick-borne³.

Os vetores são mosquitos do gênero *Aedes*, sendo a espécie de maior importância epidemiológica na transmissão da dengue o *Aedes aegypti*, responsável pelas epidemias nas Américas. Na Ásia, o *Aedes albopictus* é o vetor de manutenção da endemia, mas também tem sido registrado o evidente papel do *Aedes aegypti* na transmissão da doença. Outros vetores menos importantes na transmissão são conhecidos, tais como: *Ae. polynesiensis*, *Ae. Scutellaris*, *Ae. Niveus* etc. No Brasil, o vetor mais importante é o *Aedes aegypti*, também transmissor da febre amarela urbana; e, apesar da existência do *Aedes albopictus* nos estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, entre outros, não há evidência de que esse seja transmissor no País^{4 5}.

A ovoposição e os estágios larvários se desenvolvem principalmente em depósitos de água abandonados e outros destinados ao armazenamento de água para consumo humano. A transmissão por mosquito se dá pela picada da fêmea no homem (único reservatório vertebrado) infectado quando ocorre o repasto sanguíneo e daí o vírus se localiza nas glândulas salivares do mosquito, multiplicando-se depois de 8 a 12 dias de incubação (período de incubação extrínseco), permanecendo infectado até o final de sua vida que dura de 6 a 8 semanas. Ao picar uma pessoa susceptível, o mosquito infectado transmite o vírus ao mesmo tempo em que suga seu sangue³.

Os sintomas da doença surgem num período de 3 a 15 dias (período de incubação intrínseca). Inicia-se a viremia (presença do vírus no sangue humano) um pouco antes do início dos sintomas, tendo duração média de 5 dias⁴. A magnitude da viremia no homem varia com o tempo da doença, de pessoa para pessoa, bem como de uma epidemia para outra, conforme as diferentes cepas dos sorotipos⁵, tendo em vista que existem variações genéticas dentro de cada um dos quatro sorotipos e algumas variantes genéticas parecem ser mais virulentas e/ou ter maior potencial epidêmico⁶.

1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Nas últimas décadas, a prevalência global de dengue tem crescido drasticamente, com ocorrência da doença em mais de cem países. A OMS (Organização Mundial da Saúde) estima que no mundo ocorram de 50 a 100 milhões de casos a cada ano, com 250.000 a 500.000 casos de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e com 25.000 a 30.000 mortes. Ressalte-se que 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco⁷. A doença é endêmica em regiões tropicais e subtropicais, predominantemente em áreas urbanas e semi-urbanas, sendo a arbovírus mais prevalente nessas regiões. Entre as febres hemorrágicas relatadas no mundo, 99% dos casos são de febre hemorrágica da dengue⁸.

Na atualidade, a dengue (especialmente a forma hemorrágica) é uma das doenças emergentes e reemergentes mais significativas de saúde pública no mundo. A forma hemorrágica foi reconhecida pela primeira vez nas Filipinas, em 1953. Sua associação ao vírus da dengue se deu com o isolamento dos sorotipos 2, 3, 4 em 1956. Posteriormente, essa complicação da dengue difundiu-se em áreas tropicais e subtropicais dos vários países do mundo, havendo uma flutuação na incidência e estabelecendo padrões cíclicos e sazonais¹.

O primeiro caso de FHD nas Américas foi confirmado em Porto Rico, em 1975⁹, e a epidemia mais importante por FHD e Síndrome de Choque do Dengue (SCD) ocorreu em Cuba no ano de 1981¹⁰, marcando o início das formas graves da doença no continente. De

acordo com Paho apud Halstead et al¹¹, por volta de 1989 foram reportados surtos de FHD/SCD em várias regiões tropicais das Américas, incluindo Venezuela, Colômbia, Brasil, Guiana Francesa, Porto Rico e Nicarágua.

No Brasil, a transmissão da dengue reiniciou-se com a introdução do sorotipo DEN-1 em 1982 no Estado de Roraima, e logo em seguida, em 1986, no Estado do Rio de Janeiro. Desde então, à medida que o *Aedes aegypti* tem ocupado novas áreas, a transmissão da doença se reinicia. O DEN-2 foi identificado inicialmente em 1990 no Rio de Janeiro e o DEN-3 foi isolado pela primeira vez no país em um paciente da cidade de Limeira, no Estado de São Paulo, que viajou para a Nicarágua e retornou acometido da doença¹². Os primeiros casos de FHD foram notificados no Rio de Janeiro no ano de 1992.

De 1998 a 2002, o Brasil concentrou 70% dos casos notificados nas Américas e no último ano deste período os óbitos superaram os por malária pela primeira vez, com uma letalidade de 5,6%. No ano de 2003 ocorreu transmissão pelos sorotipos 1, 2 e 3 em 22 unidades federadas, das quais 20 tiveram casos confirmados da forma hemorrágica, sendo Ceará, Amazonas e Espírito Santo os que apresentam maior incidência. Nesse ano, a região Nordeste passou a ocupar o primeiro lugar em número de casos notificados, seguida pela região Sudeste. O Ceará é o terceiro Estado da região em número de casos notificados. Em 2004, apesar de ter ocorrido uma redução de 78,04% em relação a 2003¹³.

No Estado do Ceará, a primeira detecção do *Aedes aegypti* ocorreu em agosto de 1984, em Aracati, mais especificamente numa localidade a 100 km de Fortaleza. Ainda em agosto do mesmo ano, foi detectada a presença do vetor em Fortaleza. Em 1986, no inquérito larvário que incluiu 47% dos bairros de Fortaleza, o percentual de domicílios infestados foi de 29,78%. No período de 1985 a 1989, foi assinalada a presença do mosquito transmissor num percentual de municípios que variou de 40 a 70%¹⁴.

Os primeiros casos de dengue do Ceará ocorreram em 1986, simultaneamente em Fortaleza e numa localidade situada numa praia do município de Aracati¹⁴. No ano seguinte, ocorreu a primeira epidemia do Ceará, quando foi registrado um coeficiente de incidência de 379 casos/100.000 habitantes. A segunda epidemia do Estado ocorreu em

1990, quando foram notificados 232 casos/100.000 habitantes. Presume-se que, nas duas epidemias, circulava apenas o sorotipo 1. A terceira e maior de todas as epidemias que já assolou o Estado do Ceará, e principalmente Fortaleza, ocorreu em 1994, com um coeficiente de incidência de 732 casos/100.000 habitantes. Nesta oportunidade, detectou-se a circulação do vírus 2, assim como foram notificados os 25 primeiros casos de dengue hemorrágico, dos quais 12 evoluíram para óbito¹⁵.

Na mesma época, um inquérito sorológico domiciliar realizado durante a epidemia demonstrou que 44% da população apresentavam uma resposta primária e/ou secundária a um flavivírus, e que 37% apresentavam uma resposta secundária¹⁶, mostrando que, naquele ano, o percentual de indivíduos susceptíveis para dengue hemorrágico era muito elevado.

Em 2001, houve novamente uma epidemia importante, pois foram notificados 404 casos/100.000 habitantes de dengue clássico e 78 casos, com 8 óbitos, por dengue hemorrágico¹⁷.

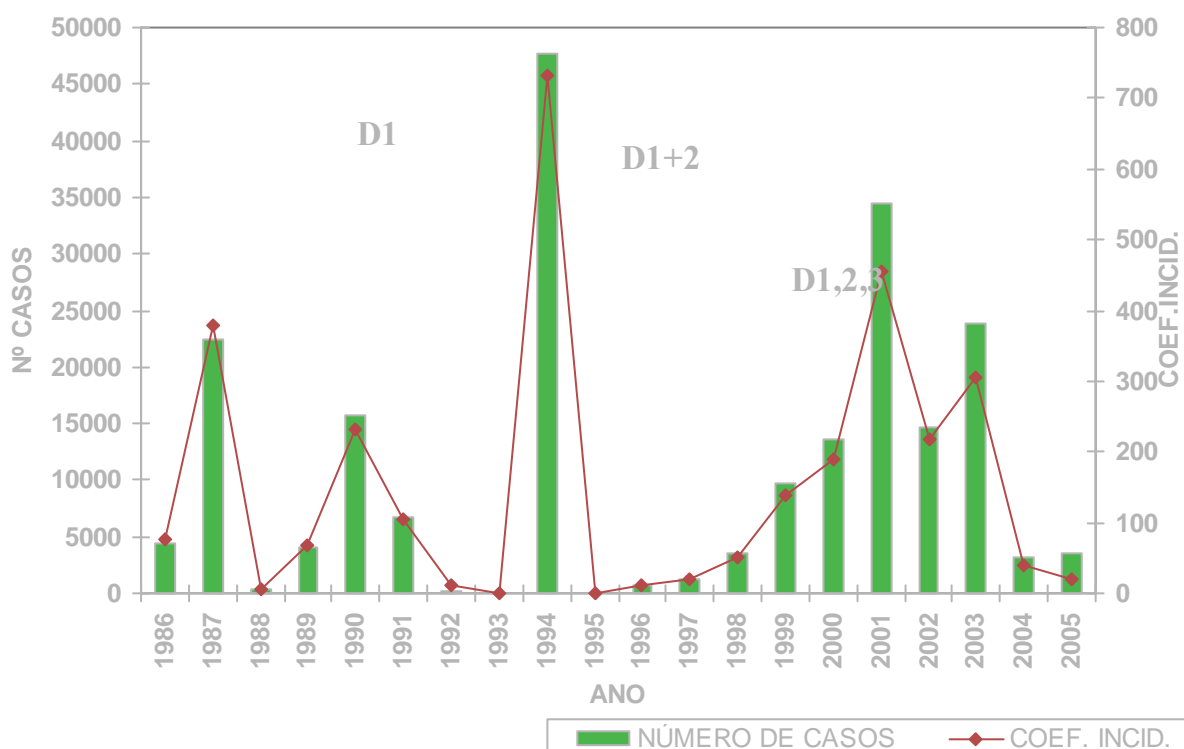
A partir de 2002 foi introduzido o sorotipo 3 no Estado do Ceará e a situação epidemiológica do ano seguinte (2003) foi agravada, sendo notificados 37.935 casos suspeitos de dengue clássico, dos quais 23.796 (62,7%) foram confirmados laboratorialmente, com um coeficiente de incidência de 306,70/100.000 habitantes. Em relação à forma hemorrágica, foram confirmados 291 casos, sendo 163 (56,01%) em Fortaleza. A letalidade no Estado e em Fortaleza é de 6.1% e 5.5%, respectivamente¹⁸. Houve uma redução na letalidade em torno de 50% em relação ao mesmo período do ano anterior, no entanto esta diminuição ainda está aquém da meta de 1% preconizada pelo Programa Nacional de Controle da Dengue -PNCD¹⁹.

De acordo com nota técnica sobre a dengue, a avaliação do núcleo de epidemiologia da SESA (Secretaria Estadual de Saúde) é de que a situação em 2004 foi positiva, com decréscimo de mais de 80% dos casos em relação a 2003. A nota não deixa, no entanto, de fazer um alerta e sugerir recomendações, pois já no início de 2005 vários municípios apresentam altas infestações e notificação de casos suspeitos²⁰. Até 03/06/05

foram confirmados 22 casos de dengue hemorrágico, dos quais 11(50%) são de Fortaleza²¹. Entre os 22 casos, ocorreram 02 óbitos correspondendo a uma letalidade de 9%.

O gráfico a seguir mostra uma série histórica do número de casos e o coeficiente de incidência de dengue no Estado do Ceará.

Número de casos e coeficiente de incidência de dengue no Ceará, de 1986 a 2005.



Fonte: Secretaria Estadual de Saúde do Ceará - Núcleo de Epidemiologia em 03/06/05

1.2. ASPECTOS CLÍNICOS

A infecção pelo vírus da dengue produz um espectro de doença variando de forma assintomática, passando por febre indiferenciada moderada, Febre da Dengue (FD) ou dengue clássica e culminando com uma doença ameaçadora da vida: Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome de Choque da Dengue (SCD)²².

Na forma assintomática, os sintomas não são perceptíveis ao paciente, como foi observado em inquéritos soropidemiológicos realizados em São Luiz (MA) e Fortaleza (CE), nos quais pacientes com presença de anticorpos para dengue (59% e 62,7%, respectivamente) apresentaram infecções assintomáticas^{16 23}. Resultado quase similar foi revelado nos estudos de Niterói, o qual mostrou que 66,6% de sorologia positiva em pacientes assintomáticos²⁴. Em Cuba, o índice estimado foi ainda mais elevado: 90% dos infectados eram assintomáticos²⁵. Já em Ribeirão Preto (SP), dos pacientes com IgM positiva, 33% não referiram sintomas característicos de dengue²⁶.

Em contrapartida, Burke observou que cerca de 87% das infecções por dengue na Tailândia foram moderadas ou severas. Isso sugere que a proporção de infecções inaparentes parece variar de acordo com o tipo de infecção, a cepa do vírus e o sorotipo ou estado imunológico da população²⁷.

A Dengue Clássica ou Febre da Dengue (FD) é caracterizado por febre alta de início súbito, cefaléia halocraniana intensa, dor retro-orbital, mialgia intensa e generalizada acompanhada ou não de outros sinais e sintomas, tais como: artralgia; exantema (mais comum nas extremidades, podendo apresentar-se por todo corpo e à sua remissão pode seguir prurido intenso); dor abdominal, raramente acompanhada de hepatomegalia e linfadenopatia (embora o último sintoma seja raro). Na fase de convalescença, pode ocorrer astenia e depressão por um curso de dois meses. Há relatos também de distúrbios psiquiátricos e hemorragias que variam de leve a intensa, podendo evoluir com choque hipovolêmico²⁸.

A FHD e a SCD no início são indistinguíveis da Febre da Dengue, manifestando-se com febre, cefaléia, dor retro-orbitária, mialgia. A diferença é que no momento da defervescência (retorno da temperatura normal do corpo) ocorrem alterações fisiopatológicas graves. Essas alterações são decorrentes de um aumento da permeabilidade vascular que resulta em extravasamento de plasma para o interstício, manifestado por hemoconcentração (aumento do hematócrito, hipoalbuminemia e efusão serosa evidenciados por derrame pleural ou ascite), levando ao choque hipovolêmico em aproximadamente metade dos casos. O quadro de FHD e SCD também é caracterizado por anormalidades hemostáticas multifatoriais, incluindo trombocitopenia (diminuição das plaquetas) e diátese hemorrágica mais severa que na FD, frequentemente manifestando-se com petéquias, epistaxe, hematêmese, melena ou hematóquesia (hemorragia digestiva baixa)²⁹. Em muitos pacientes ocorrem manifestações hemorrágicas mínimas presentes apenas à prova do laço³⁰.

Existem sinais clínicos que são considerados alerta para FHD/SCD, tais como: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, prova do laço positiva, petéquias, púrpura, hematoma, gengivorragia, epistaxe, metrorragia, sangramentos importantes, hipotensão arterial (sistólica ≤ 90 mmhg), hipotensão postural (diferença de ≥ 10 mmhg entre a PA sistólica em duas posições); diminuição da diurese, agitação ou letargia, pulso rápido e fraco, extremidades frias e cianosadas, diminuição brusca da temperatura associado à sudorese, taquicardia intensa e lipotímia²². Em Cuba, os primeiros e mais freqüentes sinais de alerta observados no segundo ou terceiro dia do início dos sintomas foram dor abdominal e vômitos persistentes³¹.

Há diferenças na apresentação e freqüência dos sinais e sintomas, bem como dos resultados dos exames laboratoriais de acordo com cada epidemia, sorotipo circulante e cepa viral, como mostram os resultados dos seguintes estudos:

A partir do primeiro caso de doença febril associado a manifestações hemorrágicas em 1963, em Calcutá, foi instalada uma epidemia, que originou um estudo clínico patológico de 54 casos internados com manifestações clínicas severas, dos quais 20 apresentaram manifestações hemorrágicas. As mais freqüentes foram hematêmese e

melena, que ocorreram inclusive em todos os três casos fatais. Outras manifestações foram associadas a formas severas: hemoptise, epistaxe, gengivorragia, hematúria, oligúria, hemoconcentração, dispnéia e aumento do fígado. De seis pacientes que apresentaram choque, três foram irreversíveis. O agente etiológico identificado foi um arbovírus; dos 24 agentes isolados, 8 foram identificados como cepa de dengue, 6 como Chikungunya e ainda um terceiro agente não ficou bem esclarecido³².

Num estudo em adultos com FHD em Delhi, na Índia, em 1996, todos os pacientes apresentaram manifestações hemorrágicas variando de prova do laço positiva a epistaxe (38,4%), gengivorragia (28,6%), petéquias (23,7%), hematêmese (22,8%), hematóquesia (8,7%), hemoptise (6,6%), hematúria (2,7%) e hemorragia conjuntival (menos de 1%). Febre foi observada em 100% dos pacientes, hepatomegalia e mialgia em 96%, dor abdominal em 10,2%, diarreia em menos de 1%. Trombocitopenia e hemoconcentração foram presentes em todos os casos, enquanto que elevação das aminotransferases ocorreu em apenas 8%. Hipotensão arterial, choque e hipoalbuminemia foram marcadores de mau prognóstico³³.

Em Lucknow, também na Índia em 1996, o início dos sintomas foi súbito, e cefaléia foi observada em 97% dos casos, mialgia em 90%, rash cutâneo em 40%, vômito em 29%; outros sintomas observados foram dor abdominal, artralgia, dor retro-orbitária, diarreia e anúria. Hemorragias de variando grau e sítios estiveram presentes em 54% dos pacientes. 8% dos pacientes evoluíram com choque profundo por volta de 3 a 7 dias da doença, dos quais quase a metade foi a óbito, sendo que a maioria foi admitida em estado de choque. Quanto aos achados laboratoriais, trombocitopenia foi comum para 62% dos pacientes, leucopenia com relativa leucocitose para 52%; as aminotransferases foram altamente aumentadas em dez pacientes. Três pacientes apresentaram co-infecção, sendo dois com *Salmonella typhi* e um com *Klebsiela species*³⁴.

Outro estudo em Delhi, no ano de 1996, constatou que 45% dos casos ocorreram em crianças até 6 anos, e os sintomas mais comuns foram febre (93%), hepatomegalia (72%), vômito (68%), e dor abdominal (49%); diarreia ocorreu apenas em 4%; as manifestações hemorrágicas mais freqüentes foram hematêmese seguido de epistaxe e o teste do torniquete (prova do laço) foi positivo em 24% dos casos. Verificaram-se

convulsões e alterações sensoriais em um percentual inferior aos encontrados em estudos prévios. Dos 134 pacientes estudados, 47% tiveram plaquetas entre 25.000 a 50.000/mm³ e apenas 18% apresentaram hematócrito maior que 40%, mas houve dificuldade em documentar este dado³⁵.

Com a introdução do sorotipo DEN-2 na Polinésia Francesa em 1996, foi realizado um estudo de agosto deste ano a abril de 1997, sendo observadas leucocitose, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia e AST aumentada. Os sinais digestivos foram os mais freqüentes: cerca de 60% dos pacientes apresentaram vômitos e dores abdominais do dia 1 ao dia 8; 30% tiveram diarreia do dia 3 ao dia 7 de evolução da doença; e a hepatomegalia aumentou de 3% do dia 2 a 43% no dia 7. Do dia 3 ao dia 8 os sinais hemorrágicos aumentaram de 25% a 50%. A trombocitopenia aumentou regularmente de 25% no dia 1 a 88% no dia 8 e a baixa contagem de plaquetas foi significativa. Sinais hemorrágicos e o hematócrito não foram significantes. As manifestações clínicas e biológicas variaram de forma inexplicável durante os meses da epidemia. Os casos da forma hemorrágica e a morbidade na Polinésia Francesa são baixos, apesar da circulação dos quatro sorotipos de dengue³⁶.

A forma clínica predominante em Cuba no ano de 1997 foi FD. Numa amostra de 352 pacientes adultos com FD internados no hospital de Santiago, todos apresentaram febre; cefaléia foi observada em 81% dos doentes, mialgia em 75,3%, artralgia em 68,1% e erupções cutâneas em somente 8,5%. Algum tipo de sangramento foi observado em 39,7% dos doentes. Chamou atenção a presença de hepatomegalia em 39,7% dos casos. Dos 205 doentes com diagnóstico de FHD/SCD, todos tiveram febre e hemorragia; 99%, trombocitopenia; 91,2%, cefaléia; 86%, dor abdominal; e 57,1%, mialgia. A leucopenia afetou 61,9% dos pacientes; ascite, 68,7%; derrame pleural, 30,2%; hepatomegalia e vômito, 38%. Destes casos de FHD/SHD, doze evoluíram para óbito e todos estes casos fatais desenvolveram febre, cefaléia, manifestações hemorrágicas e choque. Trombocitopenia e hemoconcentração estavam presentes em 91,6% e 83,3% respectivamente, desses casos de óbito, enquanto ascite foi encontrada em 91,6% dos casos. No entanto, nem todos os pacientes realizaram exames devido ao início súbito da doença e à rapidez da evolução para óbito. Outros sintomas manifestados foram dor abdominal em 88,3% dos casos, hepatomegalia em 66,6%, derrame pleural em 58,3%,

agitação e hipotensão arterial em 25%, súbita hipotermia, sudorese profusa e desmaio em 16% dos casos. O espectro clínico de FHD/SCD era mais relatado em crianças, tendo em vista que, nos países onde o dengue é endêmico, a enfermidade é considerada doença comum da infância³¹.

Em Porto Rico, também nas Américas, a média de idade nos pacientes com FHD foi de 38 anos. Quanto aos resultados laboratoriais e clínicos, verificou-se que o hematócrito mais alto foi detectado numa média de um dia depois da contagem de plaquetas mais baixa, e os níveis de aminotransferases mantiveram-se moderadamente elevados. Hematúria microscópica foi a manifestação hemorrágica mais freqüente (diferindo de outros achados), seguida de petéquias e teste do torniquete positivo⁹.

Na epidemia de 2001 em Kaohsiung, 61% dos pacientes desenvolveram manifestações hemorrágicas, incluindo petéquias, sangramento gastrointestinal, hemoptise, hematúria, epistaxe, gengivorragia e equimoses. Do total de casos, 46,2% foram classificados como FHD, e extravasamento capilar foi observado em cinco casos, sendo derrame pleural em dois pacientes e ascite em três. Trombocitopenia foi observada em 84,6% dos casos; tempo de tromboplastina parcial aumentado (duas vezes), em 53%; e aminotransferases aumentadas, em 69, 2%. O sorotipo 2 foi isolado em 4 pacientes com FHD, enquanto o sorotipo 3 em dois pacientes, dos quais um com FD e outro com SCD. Todos os pacientes recuperaram-se sem seqüelas. O alto percentual de FHD pode ser explicado por provável hiperendemicidade³⁷.

Em Bangkok foi conduzido um estudo para caracterizar os defeitos hemostáticos da infecção da dengue e foi observado que trombocitopenia, coagulopatia e hemorragia são comuns em FD e FHD, e que alterações vasculares podem ser o fator que associa trombocitopenia e hemorragia com a severidade da doença. Os dados relacionaram também elevados níveis de AST (Amonittransferases A) com severidade de dengue. Os pacientes mesmo sem hemorragia apresentaram coagulopatia³⁸.

A abordagem dos estudos sobre formas graves de dengue considera os casos de FHD/SCD, de acordo com os critérios da OMS. Phuong et al observaram que 18% de

crianças com dengue, no Vietnã, que apresentaram choque não preencheram os critérios de classificação de casos de FHD da OMS, sendo classificadas como FD. Por outro lado um grande número de crianças com provável FD é classificado como FHD³⁹.

No Brasil a norma de classificação do Ministério da Saúde também é preconizada de acordo com as diretrizes da OMS. A última revisão considera as seguintes definições⁴⁰:

Caso suspeito de dengue – toda pessoa que apresente doença febril aguda com duração máxima de até sete dias, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia; dor retro orbitária; mialgia; artralgia; prostração ou exantema associados ou não à presença de hemorragias, e tenha estado, nos últimos quinze dias, em área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de *Aedes aegypti*.

Caso confirmado de dengue clássica – caso suspeito confirmado laboratorialmente.

Caso confirmado de febre hemorrágica da dengue – todo caso em que todos os critérios abaixo estão presentes:

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

De acordo com o grau de gravidade a dengue hemorrágico é classificado em: Grau I, Grau II, Grau III e Grau IV.

- a) Grau I – febre; sintomas inespecíficos; manifestações hemorrágicas provocadas pela prova do laço ou sangramentos em local de punção venosa;
- b) Grau II – febre; sintomas inespecíficos; manifestações hemorrágicas espontâneas (petéquias, equimoses, sangramentos da gengiva, do tubo digestivo, da mucosa conjuntival, da vagina, presença de sangue na urina);
- c) Grau III – febre; sintomas inespecíficos; manifestações hemorrágicas espontâneas; colapso circulatório; sinais súbitos de insuficiência circulatória tais como: pulso rápido e fraco, diminuição da pressão arterial em 20mmHg ou menos, hipotensão arterial, pele pegajosa e fria, inquietação;
- d) Grau IV – Choque profundo com pressão arterial e pulso imperceptíveis.

Dengue com complicações – todo caso que não se classifica como dengue clássico e/ou FHD e que apresenta risco potencial, caracterizado por um dos seguintes itens: alterações neurológicas; disfunção cardio-respiratória; insuficiência hepática; plaquetopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$; hemorragia digestiva; derrames cavitários; leucometria global $\leq 1.000/\text{mm}^3$; óbito.

A maior gravidade, por conseguinte a maior letalidade, por dengue é devida às formas atípicas (não usuais), ou seja, quando a doença é associada a: (i) encefalite/encefalopatia; (ii) hepatites/hepatopatia aguda, insuficiência hepática; (iii) miocardites/miocardopatia, insuficiência cardíaca; (iv) nefrites/nefropatias, insuficiência renal (informação verbal)¹

¹ Informação fornecida por Dr. Eric Martinez Torres no curso internacional de gestão integrada de prevenção e controle de dengue (Fortaleza-CE, 2004)

Estudos clínicos e animal têm sugerido alguns casos de encefalopatia pelo vírus da dengue, principalmente encefalite. E um estudo de caso-controle realizado no Vietnã em pacientes com algum grau de FHD detectou uma incidência de encefalopatia de 0,5% (27 casos), inferior à 6,2% citada por Herdaro e Hedinegoro apud Cam BV et. al. A média de idade foi de 7 anos e a distribuição por sexo foi de 37% e 63% para o sexo feminino e masculino, respectivamente. O critério de inclusão dos casos foi agitação e manifestações severas do sistema nervoso central, os quais foram classificados como FHD e tiveram confirmação sorológica para dengue. As manifestações neurológicas apresentadas foram coma, convulsão e hemiplegia (essa última apenas em 1 paciente). Aos exames observou-se edema cerebral, lesões focais disseminadas, aminotransferases (AST/TGO e ALT/TGP) e sódio significativamente elevados. Estes altos níveis das AST e ALT refletem uma disfunção hepática, o que provavelmente foi o maior fator para o desenvolvimento de sintomas neurológicos. Foi constatada uma alta mortalidade (22%), no entanto os pacientes que sobreviveram tiveram completa recuperação dos sintomas neurológicos. A distribuição da infecção primária e secundária foi igual no grupo estudado e os sorotipos prevalentes na comunidade eram DEN-1 e DEN-2⁴¹.

Na epidemia de dengue ocorrida no Ceará em 1994, foram descritos três casos de dengue com manifestações neurológicas, sendo dois procedentes de Fortaleza e um de Caucaia, todos do sexo feminino. Síndrome febril e cefaléia foram comuns aos casos; manifestações hemorrágicas, alterações de consciência e rigidez de nuca estiveram presentes em dois casos. Os demais sintomas foram distribuídos individualmente: intensa dor muscular e articular, náuseas e dor abdominal, desmaio, vertigem, tremores de extremidades, agitação, perda de consciência, hepatomegalia, turgência jugular, dor precordial, dispnéia, hipotensão arterial e choque. Dois casos obtiveram cura, mas, apesar da sorologia positiva para dengue, os achados clínicos e laboratoriais disponíveis não foram suficientes para classificá-los conforme os critérios para FHD. Foi constatado um óbito em uma das pacientes (67 anos, portadora de diabetes e hipertensão arterial), a qual evoluiu com choque; o caso pôde ser classificado como SCD. O estado neurológico sugeriu encefalite e a necropsia revelou edema cerebral e encefalopatia. Os testes de Inibição por Hemaglutinação (IH) e o IgM ELISA foram positivos para o flavivírus, no entanto o isolamento viral foi negativo⁴². Os sorotipos circulantes no período eram DEN-1 e DEN-2, pertencentes aos genótipos I e II Jamaica, respectivamente⁴³.

Outro caso de dengue com comprometimento do sistema nervoso central foi descrito em Belém (PA). Desta vez se tratou de um paciente do sexo masculino, com 58 anos de idade, caracterizado por complicada trombocitopenia, mielite transversa, paralisia flácida dos membros, hemorragia gengival e nasal. O caso teve confirmação sorológica e foi isolado o vírus 2. Após seis meses o paciente teve total recuperação⁴⁴.

As manifestações neurológicas e psiquiátricas que podem ocorrer são delírio, sonolência, coma, depressão, irritabilidade, psicose maníaca, demência, amnésia, sinais meníngeos, paresias, paralisias (polineuropatias, síndrome de Reye's, síndrome de guillain-barré) e encefalite⁴⁰.

Manifestações de hepatite aguda e alterações das funções hepáticas têm sido associadas à dengue em algumas situações. No Rio de Janeiro, na localidade de Goitacazes, foi observado o caso de uma criança do sexo masculino, com nove anos de idade, apresentando inicialmente febre, cefaléia, náuseas e vômitos; após quatro dias evoluiu com agitação, desidratação, seguidas de diarreia, torpor, anemia, icterícia, dispnéia, hipotensão arterial, taquicardia, distensão e dor abdominal, hepatomegalia, derrame pleural, trombocitopenia e aminotransferases elevadas. A sorologia foi negativa para todos os tipos de hepatite e positiva para dengue; e o PCR identificou o sorotipo DEN-3. Foi diagnosticada hepatite associada à SCD. O paciente evoluiu com normalização dos exames laboratoriais e cura⁴⁵.

Também no Rio de Janeiro foi realizada uma análise de 1.585 casos com quadro clínico de dengue confirmado sorologicamente, dos quais 91% apresentaram FD e 9% tinham FHD, segundo critérios da OMS. O vírus DEN-1 foi isolado em somente um paciente, tendo predominado o DEN-3 pertencente ao genótipo III associado com os tipos do Sirilanka, Índia, México e países da América Central. Grande percentual (44,5%) apresentou alterações das aminotransferases, sendo mais elevado para aminotransferase aspartato sérica (AST), o mesmo observado por Wahid et al e Mohan et al apud Souza LJ et al. Foi significativa a elevação das aminotransferases em mulheres ($p < 0,001$), nos casos de FHD ($P < 0,001$), assim como em infecções seqüenciais. A conclusão dos autores deste estudo, é que a febre do dengue é usualmente associada a dano hepático com elevação das

aminotransferases e a hepatite reativa foi uma complicação comum do vírus da dengue para estes pacientes⁴⁶.

Existem evidências da associação da dengue com síndrome de Reye's em crianças e adultos na Jamaica, Indonésia e Malásia (44). Segundo Terry et al (apud George R et al.), numa epidemia de DEN-4 em Porto Rico, um caso de insuficiência hepática foi atribuído à síndrome de Reye's. Essa associação foi referida em autópsias de fígado que mostraram hemorragias focais e infiltração de células mononucleares⁴⁷.

Foram observadas alterações cardíacas em casos de dengue, tais como: taquicardia na fase febril e bradicardia na convalescença. Anormalidades no ECG em crianças com FHD foram referidas em Singapura por Wong et al., na Tailândia por Pongpanish et al., nas Filipinas por Songco et al. e na Malásia por George et al. apud George and Sam. Efusões pericárdicas sub-clínicas foram detectadas por eletrocardiograma no estágio de extravasamento de plasma em casos de FHD. Baixa voltagem com anormalidades nas ondas T durante a fase de choque foi atribuída a um baixo rendimento cardíaco e isquemia miocárdica⁴⁷.

Há relato de vários autores (Moreau et al, Guarde et al, Dietz et al, apud Gerge and Lam) sobre envolvimento do rim em casos de dengue, podendo ocorrer hematúria na fase aguda de todas as formas da doença, em epidemias por todos os sorotipos do vírus, como foi observada no Taiti, China, Queensland, Porto Rico, México e Filipinas. Síndrome urêmica hemolítica também pode ocorrer, como foi registrado na Malásia, em um caso fatal de febre da dengue e em outro caso de insuficiência renal que recuperou com diálise peritoneal, ambos em criança. Há também relatos de síndrome urêmica hemolítica em pacientes com FHD⁴⁷.

Um estudo sobre envolvimento renal em FHD mostrou proteinúria, hematúria microscópica, aumento do número de células epiteliais, sugerindo glomerulonefrite aguda associada à infecção da dengue. Ocorreu um caso fatal dessa mesma associação em Porto Rico. A insuficiência renal aguda é mais comum em FHD/SCD, conforme a duração e severidade da diminuição da perfusão renal, manifestando-se por oligúria, insuficiência

hepática, acidose metabólica, encefalopatia e hemorragia gastrointestinal essa última pode ser fatal. Com adequada monitorização, a recuperação da função renal se dá em 4 a 6 semanas. Sepsis bacteriana secundária constitui grave complicação nessa situação⁴⁷.

O sistema respiratório é comumente implicado nas infecções por dengue. A complicação mais importante é o derrame pleural como causa da angústia respiratória. Pode ocorrer infiltrado alveolar difuso causando taquipnéia. Há relatos de pacientes com choque prolongado e hipóxia dos tecidos, desenvolvendo síndrome da angústia respiratória, estando também presente nesses pacientes a falência dos múltiplos sistemas⁽⁴⁸⁾. São fatores para o desenvolvimento de edema pulmonar: monitorização inadequada da administração de fluídos intravenosos; insuficiência renal com quadro de taquipnéia, dispnéia, hipóxia; roncocal e crepitações presentes à ausculta; sepsis bacteriana secundária⁴⁷.

Outros órgãos, como pâncreas, baço, e olhos, são raramente comprometidos na infecção pelo vírus da dengue⁴⁷.

1.3. TEORIAS DA PATOGÊNESE

Na atualidade são discutidas cinco hipóteses que tentam explicar a patogênese da FHD/SCD: teoria da virulência viral; teoria da coexistência de vírus; teoria da coexistência do vírus com parasitas; teoria seqüencial e teoria integral.

A teoria da virulência viral, postulada por Rosen, associa a gravidade da doença à maior virulência de determinadas cepas, considera que modificações da virulência viral podem ser induzidas por passagens sucessivas no hospedeiro humano e também no vetor, ocorrendo variações genéticas na cepa. Saliente-se que essa teoria não leva em conta os aspectos imunológicos da infecção⁴⁸.

Outros autores corroboram que a virulência viral é fator de risco independente da pré-infecção por dengue. Um estudo apresentou resultados diferentes dos anteriormente encontrados em Delhi em relação à idade. 45% dos casos de FHD/SCD ocorreram em crianças menores de seis anos, 9% dos quais em idade inferior a três meses, sugerindo haver alta endemicidade ou virulência do vírus da dengue (35). Em uma situação de alta endemicidade, ou seja, em que há diversos sorotipos do vírus circulando em altos níveis, a probabilidade de ocorrência de cepas virulentas aumenta, e, conseqüentemente, a probabilidade do desenvolvimento de FHD é maior. Esta possibilidade de que se produza um incremento da virulência do agente, à medida que se passa por vários ciclos do mosquito-homem-mosquito, foi também referida em Cuba⁴⁹.

O fenômeno parece ser mais restrito a infecções com determinadas cepas do vírus do dengue, ou genótipos, identificadas pela primeira vez no Sudeste da Ásia, que seriam caracterizadas por sua capacidade de produzir maior nível de viremia ou por sua capacidade de produzir infecção tanto em seres humanos como em mosquitos. Algumas evidências sugerem que uma série de infecções que terminam com o sorotipo 2 teria maior probabilidade de resultar em FHD/SCD. Um estudo de coorte realizado na Tailândia não mostrou diferença significativa entre a taxa de isolamento do DEN-2 para FD e FHD/SCD, mas o isolamento de DEN-2 foi significativamente mais alto para SCD do que para FHD. A incidência da infecção seqüencial pelo DEN-2 foi significativamente mais alta entre os

pacientes com SCD do que na comunidade de onde os casos eram provenientes. Concluiu-se que o risco de desenvolver SCD é maior em pessoas que experimentaram infecção seqüencial pelo DEN-2⁵⁰.

O inverso a estes resultados ocorreu numa coorte em Yogyakarta, na Indonésia, onde surpreendentemente 41 crianças experimentaram infecção na seqüência DEN-2 seguido de DEN-1, resultando em 7,3% de casos com FHD. Os autores desse estudo julgaram necessário explorar a genotipagem do vírus isolado para determinar se existe diferença genética comparando-se com cepas do mesmo sorotipo que circulou na Indonésia e outras partes da Ásia⁵¹.

A teoria da coexistência de vírus, postulada por Hammon, sugere que a coexistência de outros vírus ou de outros sorotipos da dengue contribui para o surgimento de um quadro muito grave da doença. Poucos são os estudos sobre essa teoria. Durante as epidemias de Cuba de 1981 e 1987 causadas pelo sorotipo 2 com casos registrados da forma hemorrágica, havia circulação simultânea do vírus influenza e adenovirose, porém isso isoladamente não esclarece o agravamento do processo³¹.

Através do estudo do vírus da dengue isolado da Indonésia, México e Porto Rico, verificou-se uma prevalência de 5,5% de infecção com a presença simultânea de dois ou mais sorotipos de vírus da dengue, cuja freqüência variou de epidemia para epidemia. Entretanto, não houve associação significativa entre a proporção de casos com infecção concorrente e resultados clínicos, o que pode ser devido ao pequeno tamanho da amostra. Essa demonstração indica que essas infecções podem ocorrer em áreas hiperendêmicas (circulação simultânea de vários sorotipos da dengue) dos países do Sudeste da Ásia e da América Tropical⁵².

No Brasil, há relato de dois casos de infecção simultânea com dengue 1 e 2. O primeiro caso ocorreu em 1996 no município de Miranda- MS, na região Centro-Oeste⁵³. O segundo caso ocorreu no ano de 2001 em Barretos (SP), no Sudeste, sendo que este foi classificado como dengue clássica e a análise de verossimilhança máxima para inferência filogenética das seqüências de E/NS1 indicaram que o vírus 1 e 2 isolados do paciente

pertenciam aos genótipos I e III, respectivamente ⁽⁴²⁾. Ainda tratando do Brasil, uma análise do DEN-2 para o período de 1990 a 2000 também revelou que a cepa pertence ao genótipo III, genótipo Jamaica⁵⁴.

A teoria seqüencial, defendida por Halstead, denominada imunoamplificação ou amplificação dependente de anticorpos, postula que a patogênese da FHD/SCD ocorre em duas etapas. Na primeira, pessoas infectadas pelo vírus da dengue produzem anticorpos que podem neutralizar o vírus do sorotipo homólogo pela formação de complexos neutralizantes para o mesmo sorotipo que gerou a infecção. A segunda etapa é ocasionada por uma nova infecção com um sorotipo diferente, na qual os anticorpos pré-existent (heterólogos) formam complexos com o vírus da re-infecção, porém sem o neutralizarem, mantendo a capacidade de atividade e de multiplicação do vírus.

Este é o fenômeno de amplificação dependente de anticorpos (ADA). Uma vez que o vírus forme complexos com esses anticorpos não- neutralizantes, ele pode penetrar uma grande proporção de células mononucleares (monócitos), onde o vírus se multiplica silenciosamente e causa uma infecção maciça. Daí decorre a hipótese de que monócitos infectados liberam mediadores vasoativos, aumentando a permeabilidade vascular e ocasionando manifestações hemorrágicas. Essa hipótese tenta explicar a ocorrência de FHD/SCD na infância, quando a criança adquiriu anticorpos maternos por via transplacentária e, após o nascimento, experimenta infecção pelo vírus da dengue^{55 56 57}.

Os dados de um estudo realizado na Tailândia, para avaliar o papel dos anticorpos maternos para o vírus DEN-2 como fator de risco para crianças desenvolverem FHD/SCD foi compatível com a hipótese de que anticorpos maternos apresentam duplo papel durante a infância. Nos primeiros meses de vida os anticorpos maternos conferem proteção à criança, depois os anticorpos maternos caem a um nível não-protetor e a criança se torna susceptível a FHD/SCD. O segundo papel do anticorpo da dengue é quando a atividade ADA aumenta o seu pico em dois meses depois e o título de PRNT (teste de neutralização por redução de placa) cai. Se a criança for exposta ao vírus durante este período, pode desenvolver FHD/SCD; após este período crítico ocorre degradação de IgG e decréscimo da IEA (anticorpos de intensificação da infecção), tornando-se insuficiente para causar infecção exacerbada, então a exposição ao vírus neste período resulta em infecção

assintomática (58). Em Manaus (AM), em 2001, foram relatados dois casos de FHD em lactentes com 5 e 6 meses de idade, sendo constatada a presença de anticorpos nas respectivas mães. Até este momento, nenhum caso de dengue por transmissão de anticorpos maternos heterotípicos por via transplacentária havia sido registrado⁵⁹.

Apesar da hipótese da infecção seqüencial ser a mais amplamente difundida, os estudos de viremia ainda não foram suficientes para confirmá-la. Estudos epidemiológicos também apresentam controvérsias. Eram et al⁶⁰, por exemplo, num estudo transversal realizado na Indonésia que incluía crianças e adolescentes até 15 anos de idade, não encontraram nenhuma associação entre resposta imunológica primária ou secundária aos vírus do dengue e a ocorrência de dengue hemorrágica e/ou síndrome de choque do dengue. O estudo foi feito com pacientes suspeitos de dengue que procuraram três hospitais. Entre 49 pacientes com dengue hemorrágica e/ou síndrome de choque do dengue, 44 apresentaram uma resposta imunológica secundária. Da mesma forma, entre 44 pacientes com dengue sem complicações 39 apresentavam uma resposta imunológica secundária. Calculando-se a razão de prevalência (RP) e seu intervalo de confiança de 95%, tem-se: $RP = 1,06$; $IC\ 95\%: 0,55 - 2,04$. Conforme o afirmado anteriormente, esse estudo não suporta a hipótese de que a dengue hemorrágica ocorre com maior frequência entre pacientes que já experimentaram uma infecção anterior.

Num outro estudo transversal realizado na Tailândia⁶¹, no hospital de Rayong, foram observados 50 casos de FHD/SCD entre 76 pacientes com resposta secundária e 5 casos entre 13 pacientes com resposta primária. O risco relativo foi 1,71 ($IC\ 95\%: 0,84 - 3,47$). Embora este estudo sugira que exista uma forte associação entre formas hemorrágicas de dengue e infecção secundária, a falta de significância, talvez decorrente de uma amostra pequena, é um fator bastante pertinente para ser desconsiderado.

Burke et al.⁶², na Tailândia, realizaram um estudo de coorte entre escolares de 4 a 15 anos de idade. A coorte incluía 1.010 escolares soropositivos e 747 soronegativos. Depois da estação de transmissão, haviam ocorrido 56 casos de dengue entre as crianças soropositivas, dos quais 8 foram classificados como dengue hemorrágica. Por outro lado, entre os escolares soronegativos, foram observados 47 casos de dengue, dos quais 1 foi de dengue hemorrágica. Calculando-se o risco relativo e seu intervalo de confiança de 95%,

obtém-se o seguinte resultado: RR = 6,71; IC 95%: 0,87 – 51,76. Observe-se que este foi um grande estudo que resultou numa estimativa do risco relativo que não permite uma conclusão segura, uma vez que o intervalo de confiança inclui o valor 1.

Um outro estudo transversal realizado em Bangladesh⁶³ obteve resultados bem diferentes dos já citados. Nesse estudo, foram incluídas crianças e adultos com suspeita de dengue que procuraram um hospital em Dhaka. Entre 123 pacientes que apresentaram uma resposta imunológica secundária, ocorreram 58 (47,15%) casos de dengue hemorrágica. Por outro lado, entre 50 pacientes que apresentavam uma resposta imunológica primária, ocorreram 11 (22,00%) casos de dengue hemorrágico. Calculando-se a razão de prevalência e seu intervalo de confiança de 95%, tem-se: RP = 2,14%; IC 95%; 1,23 – 3,73. Portanto, esse estudo serve como sustentação da hipótese de que a dengue hemorrágica ocorre com maior frequência em pacientes com exposição anterior a outro sorotipo de vírus da dengue.

A hipótese da teoria integral, postulada por Kouri, está merecendo destaque nas discussões atuais por considerar múltiplos fatores para o desenvolvimento de FHD/SCD. Segundo essa teoria, há três grupos de fatores que competem para a patogênese de FHD/SCD: 1. fatores de risco individual (idade, sexo, raça, doenças crônicas, preexistência de anticorpos e intensidade da resposta individual); 2. fatores virais (virulência da cepa circulante e sorotipo); 3. fatores epidemiológicos (presença de susceptíveis na população, presença da alta densidade de infestação do vetor, seqüência de viroses e ampla circulação do vírus da dengue), interagindo numa estrutura social^{49 64}.

Fatores de risco individuais podem influenciar a doença severa, sendo de grande importância a intensidade da resposta do hospedeiro, pois nem todo ser humano responde da mesma forma aos estímulos, inclusive aos imunológicos. Estes fatores são citados em alguns estudos a seguir.

Existem algumas evidências de que a ocorrência da dengue hemorrágica depende da raça e da condição de ser portador de asma brônquica⁶⁵. Em Cuba, foi observado que o percentual de indivíduos com asma brônquica entre pacientes com SCD era duas vezes

maior que a prevalência de asma na população. Por outro lado, o percentual de pacientes de raça branca entre pacientes com FHD e/ou SCD era 80%, enquanto na população geral este percentual era 66%. Esta diferença foi estatisticamente significativa.

Esse estudo também utilizou diabetes mellitus e anemia falciforme como variáveis de exposição: quanto à associação com diabetes mellitus, o percentual de formas graves observado foi o dobro em relação à ocorrência da doença na população cubana; contudo, estes resultados não foram estatisticamente significantes. Já para anemia falciforme, o estudo apresentou significância estatística nos casos fatais de FHD/SCD em crianças e adultos ($p < 0.01$) em relação à ocorrência da doença na população cubana. O mesmo não foi observado para os casos de evolução clínica favorável.

No Haiti, onde há predominância da raça negra (95% da população), até 1996 não ocorria dengue hemorrágica, apesar de haver circulação dos quatro sorotipos do vírus há vários anos⁶⁶.

Anto et al.⁶⁷, em um estudo transversal em crianças da Indonésia, demonstraram que não houve significância ($p > 0,05$) entre pacientes com estado nutricional (bem x subnutrido) em correlação com SCD.

Um estudo realizado na Tailândia⁽⁶⁸⁾ avaliou o estado nutricional de 100 crianças com dengue hemorrágica, 125 crianças com outras doenças infecciosas e 184 crianças saudias, observando-se que a prevalência de subnutrição (medida através do peso por idade) era maior entre aquelas com dengue hemorrágica do que entre os dois outros grupos.

Em relação a esses fatores de risco individuais, o Ministério da Saúde do Brasil orienta investigar, na análise dos casos suspeitos de dengue, a história patológica pregressa em relação a doenças crônicas associadas, tais como: hipertensão arterial, diabetes mellitus, DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), doenças hematológicas crônicas (principalmente anemia falciforme), doença renal crônica, doença severa do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica e doenças auto-imunes⁴⁰.

Um inquérito soro-epidemiológico realizado em Fortaleza, durante a epidemia de dengue ocorrida em 1994, não mostrou diferença na prevalência da doença em relação a sexo e faixa etária (dados inéditos). No entanto para condição sócio-econômica apresentou diferenças significantes: quanto maior o poder aquisitivo maior foi a prevalência da infecção por dengue¹⁶. Já em Goiânia, no ano de 2001, a infecção por dengue foi significativamente associada a status sócio-econômico e obteve-se relação entre baixo suprimento de água e alta prevalência de infecção por dengue; nesse estudo, observou-se ainda que idade superior a 50 anos representa um risco duas vezes maior de ser infectado pelo vírus da dengue em comparação a grupos mais jovens⁶⁹. Nesses inquéritos as variáveis citadas não foram estudadas em relação às formas graves de dengue.

Conforme Monath et al. (apud Agarwal, R. *et al*), fatores de risco implicados na emergência de FHD são: antecedente genético do hospedeiro humano, crescimento da população, falta de planejamento e descontrolada urbanização, aumento das viagens aéreas e ineficaz controle do vetor. Portanto, os fatores de risco envolvidos nas epidemias de dengue são microfatores ligados ao hospedeiro, ao agente etiológico e ao vetor, associados aos macrofatores: ambientais, econômicos, políticos e sociais (informação verbal)².

² Informação fornecida pelo doutor Eric Martinez Torres, durante o Curso Internacional de Gestão Integrada de Prevenção e Controle de Dengue (Fortaleza, 2004).

1.4. ASPECTOS DO DIAGNÓSTICO DA DENGUE

1.4.1. Exames laboratoriais

▪ Exames específicos

O diagnóstico laboratorial através dos exames específicos de dengue é de suma importância pelo papel que desempenha na vigilância virológica, identificando os sorotipos circulantes e suas respectivas cepas. Ainda é fundamental por promover o diagnóstico diferencial de outras doenças, oferecendo suporte à vigilância epidemiológica para orientar as medidas de prevenção e controle de doenças, especificamente do dengue⁷⁰.

Os métodos conhecidos atualmente para o diagnóstico específico de dengue são (informação verbal)³.

1. Pesquisa de vírus: por isolamento através das técnicas de cultura em células C6/36 e cultivo em camundongos; detecção de ácido nucléico por transcriptase reversa de cadeia de polimerase (RT-PCR) /seqüenciamento.
2. Detecção de anticorpos: pela técnica de ensaio imunoenzimático (MAC-ELISA IgM e ELISA IgG), Inibição de Hemaglutinação (IH), Fixação do Complemento (FC) e Neutralização (N).
3. Técnica de biologia molecular (RT-PCR, seqüenciamento de E/NS1, alinhamento de seqüência de aminoácidos e nucleotídeos e análise poligenética)
4. Exame histopatológico e detecção de antígeno por imunohistoquímica.

³ Informação fornecida pelo doutor Pedro F. C. Vasconcelos, durante o Curso Internacional de Gestão Integrada de Prevenção e Controle de Dengue (Fortaleza, 2004).

Todos esses métodos apresentam vantagens e desvantagens como demonstrado no quadro em anexo 1.

Os métodos de escolha na rotina da rede de laboratórios de saúde pública do Brasil são ensaio imunoenzimático para captura de IgM (MAC-ELISA) e IgG (ELISA IgG) anti-dengue para detecção de anticorpos e cultura em células C6/36 para isolamento viral. Existem vários kits (embalagens contendo reagentes destinados à realização de um determinado exame) antidengue para detecção de anticorpos da classe IgM e IgG disponíveis no mercado com sensibilidade e especificidade variadas^{71 72}.

Os procedimentos técnicos para coleta, manuseio, acondicionamento, envio e processamento adequado das amostras asseguram resultado confiáveis dos exames laboratoriais (anexo 2). O teste ELISA de captura de IgM (MAC-ELISA) detecta anticorpos IgM específicos para os quatro sorotipos de dengue e tem as vantagens de ser rápido, simples, útil para a vigilância, além de requerer apenas uma amostra na maioria dos casos²².

A IgM é detectável em pacientes com infecção primária dentro de 2 dias da defervescência, atingindo um pico em duas semanas, tornando-se indetectável 2 a 3 meses após a infecção. Nas infecções secundárias, as respostas de IgM são menos aumentadas que nas infecções primárias e o declínio para níveis indetectáveis ocorre dentro de 30 dias. Os níveis de IgG nas infecções primárias são baixos na fase febril e na fase de convalescença, sendo excessivamente aumentados após 2 a 4 meses. Já nas infecções secundárias os níveis de IgG são detectáveis na fase aguda e são excessivamente aumentados nas últimas 2 semanas⁷³.

O isolamento viral de cultivos celulares é o método de escolha para amostras especiais e o mais utilizado no diagnóstico de rotina, mas a detecção do vírus por este método tem baixa sensibilidade e longo tempo para detecção. A combinação desse com o método rápido RT-PCR melhora a sensibilidade e reduz o tempo necessário para identificar vírus em cultura⁷².

▪ Exames inespecíficos

Esses exames são necessários para predizer o desenvolvimento de formas severas da dengue. E sua importância consiste na necessidade de um diagnóstico precoce com o objetivo de reduzir a mortalidade por formas graves de dengue. Trata-se de exames orientados pela história e evolução clínica: hematócrito, hemoglobina, plaquetas, leucograma, albumina, aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO), coagulograma, gasometria, uréia, creatinina, glicose, eletrólitos, líquido, e urina⁴⁰. Estudos mostram o uso desses exames como marcadores da gravidade de dengue.

O hematócrito foi frequentemente alto em crianças de Bangkok, variando entre 40% a 51% conforme o grau de gravidade da dengue, durante os dias 3 a 5 da doença. O tempo de tromboplastina foi levemente a moderadamente elevado nos pacientes em cada grau e o baixo nível de fibrinogênio no plasma observado pareceu estar relacionado com a doença. Outros fatores de coagulação no plasma foram levemente deprimidos (V, VII, VIII, IX e X) e a contagem de plaquetas foi consistentemente baixa⁷⁴.

O alto valor do hematócrito é uma anormalidade em FHD devido ao extravasamento de plasma. O aumento na concentração do hematócrito por mais de 20% na linha base é um importante critério diagnóstico, mas apresenta certas dificuldades. Um estudo na Índia definiu o valor do ponto de corte do hematócrito em 36,3% para o diagnóstico de FHD e considerou significativo para a população estudada, por haver alta prevalência de anemia na comunidade, mas sugere que seja definido o ponto de corte do hematócrito na população geral. Os resultados não sugerem significância entre manifestações hemorrágicas e trombocitopenia⁷⁵.

▪ **Aspectos relacionados à imunopatogênese de marcadores de gravidade para o diagnóstico da dengue: Baixa contagem de plaquetas (Trombocitopenia) e alto valor do hematócrito (hemoconcentração).**

O mecanismo de destruição das plaquetas como responsável pela trombocitopenia na dengue foi atribuído por Mtrakul et al.⁷⁴. Huan-Yao lei et al confirmaram que

trombocitopenia é comum na FD e é sempre encontrada na FHD/SCD, mas observaram que a produção dos anticorpos antiplaquetas aumentados na infecção secundária explica a destruição de plaquetas imuno–mediadas⁷⁶. Portanto, parece que fatores imunológicos estão associados com a trombocitopenia, mas as questões desse mecanismo imunológico permanecem sem respostas⁷⁷. Em condições normais as plaquetas não aderem às células endoteliais. Um estudo mostrou que estimulação de células endoteliais pelo vírus DEN-2 aumenta a aderência de plaquetas e esse fenômeno pode explicar a trombocitopenia que ocorre em dengue. O estudo sugere que pesquisas envolvendo outras cepas sejam realizadas⁷⁸.

A amplificação dependente de anticorpos (ADA), a virulência viral, e a imunopatogênese mediada pelo IFN- γ (interferon-gama)/TNF α (fator-alfa de necrose tumoral) são insuficientes para explicar a trombocitopenia e a hemoconcentração que ocorrem nas formas graves de dengue. A infecção pelo vírus da dengue tem efeito nas células sanguíneas de ativação imuno-aberrante, o que é sugerido pela inversão transitória da taxa de monócitos CD4/CD8, pela linfocitose atípica que aparece e pela super produção de citocinas, que pode afetar monócitos e causar disfunção de células endoteliais e dos hepatócitos. Anticorpos anti-NS1 ou anti-dengue podem ter reações cruzadas com plaquetas e células endoteliais. A ligação dos anticorpos às plaquetas ocasiona destruição dessas últimas na presença de complemento, enquanto a ligação de células endoteliais induz sua apoptose. Portanto, a infecção pelo vírus da dengue causa intensa ativação imune, com taxa de replicação viral elevada, por conseguinte dramática expansão viral. O extravasamento de plasma ocorre devido a alterações estruturais nas células endoteliais e a hemoconcentração resulta de perda hipovolêmica. A vasculopatia e coagulopatia induzidas pelo vírus da dengue podem ser envolvidas na patogênese da hemorragia e no desequilíbrio entre a coagulação e fibrinólise, aumentando a hemorragia severa na FHD/SCD. A imunopatogênese da FHD/SCD pode ocorrer por características clínicas, patológicas e epidemiológicas da infecção do vírus do dengue⁷⁶.

1.4.2. Outros exames

A prova do laço consiste em: 1) verificar a pressão arterial e calcular o seu ponto médio; 2) novamente insuflar o manguito até este ponto e mantê-lo insuflado por cinco

minutos e em seguida retirá-lo; 3) desenhar de 2,5cm de lado (ou uma área ao redor do polegar) e contar o número de petéquias neste local; 4) se houver mais de 20 petéquias o teste é considerado positivo. Esta prova é importante para a triagem dos pacientes com potenciais alterações da permeabilidade capilar, no entanto não é patognômico de FHD. Não há contra-indicação em doenças crônicas⁴⁰. A positividade da prova do laço depende da técnica, e o exame pode ser negativo no estágio de choque. Enquanto 96,5% dos doentes no Camboja foram positivos²⁹, a mesma sensibilidade não foi verificada em outro estudo em Delhi. Nesse último estudo, no entanto, é sugerido que o teste seja avaliado em maior escala⁷⁵.

Outros exames orientados pela história clínica e evolução dos casos são necessários no diagnóstico de formas graves de dengue: Radiografia de tórax, ultra-sonografia de abdômen etc.⁴⁰.

Mais dados sobre os exames inespecíficos como marcadores de gravidade da dengue foram abordados no item de aspectos clínicos.

1.4.3. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial é orientado por algumas doenças que são consideradas relevantes, principalmente para as formas graves, febres hemorrágicas (febre amarela, malária, leptospirose, hepatites), meningococemia e doenças hematológicas (púrpura e leucocitoses). Estes e outros agravos, como doenças exantemáticas, devem ser considerados de acordo com a situação epidemiológica da região⁴⁰.

1.5. TRATAMENTO

Até o momento não existe uma terapia específica para as formas graves de dengue. O sucesso consiste em monitoramento apropriado dos casos para prevenir e corrigir as possíveis complicações, reduzindo a mortalidade. O tratamento é eminentemente sintomático, devendo-se evitar drogas hepatotóxicas, analgésicos à base de ácido acetil-salicílico, antiinflamatórios não hormonais e corticosteróide. Os dados de anamnese e exame físico sistemáticos para identificação precoce de sinais de alerta e/ou mudança de estágio são necessários para estadiamento e manejo adequado dos casos. A medida terapêutica de maior importância é a pronta reposição hídrica por via oral ou endovenosa, orientada pela evolução da doença⁴⁰.

São mencionadas drogas anti-virais para inibir a replicação do vírus da dengue e a produção de IL-6 e IL-8 nas células endoteliais, para regular a resposta imune por inibição de citocinas, produção ou modulação de células inflamatórias; no entanto, pesquisas para validá-las serão possíveis somente quando a patogênese da infecção pelo vírus da dengue for mais claramente conhecida⁷⁶.

O Brasil elaborou um protocolo para diagnóstico e conduta dos casos suspeitos de dengue, classificando-os em quatro grupos (A, B, C e D) através de uma caracterização de sinais e sintomas, e de uma conduta diagnóstica e terapêutica.

O acesso aos serviços de saúde permanece como uma problemática para o tratamento dos casos de dengue nos países subdesenvolvidos. Para minimizar este problema o PNCD do Brasil orienta aos municípios a elaboração de um plano de contingências para assistência aos doentes de dengue¹⁹.

1.6. PREVENÇÃO E CONTROLE

Vários estudos de vacinas do vírus atenuado tetravalente e outras vacinas químicas e do DNA estão em investigação, mas até o momento nenhuma está licenciada. Uma vacina segura deve prevenir infecções para os quatro sorotipos do vírus da dengue, mas sabe-se que a infecção natural do DEN-V induz imunidade protetora duradoura para o mesmo sorotipo e curta proteção (meses) para infecção com outros sorotipos. Portanto, a incorporação de uma vacina tetravalente com imunogenicidade para os quatro sorotipos requer regime de imunização de múltiplas doses. Muitas questões sobre a segurança da vacina permanecem até que a imunopatogênese do dengue seja melhor esclarecida. Até o epítipo de reação cruzada com seu próprio antígeno ser identificado, não é possível desenhar uma vacina de dengue sem efeito colateral^{30 77}.

Portanto, a prevenção depende do controle do vetor e de uma estratégia de saúde pública com integração dos métodos de: saneamento ambiental, controle químico através de larvicidas e controle biológico. Todas essas medidas requerem vontade política e ativa participação comunitária. Elas não têm tido o êxito necessário por estarem relacionadas a fatos bastante complexos da sociedade e cultura humanas⁷⁹.

A integração entre as vigilâncias epidemiológica e entomológica para detecção precoce dos casos suspeitos de dengue e identificação dos focos do vetor é de fundamental importância, uma vez que subsidia a tomada de decisão para implantação e/ou implementação das medidas de prevenção e controle da dengue²².

Outra ação relevante na prevenção e controle da dengue é a informação elaborada com uma mudança do caráter campanhista predominante atualmente, elaborado em conformidade com o grau de instrução da população, que apresenta grande contingente de semi-analfabetismo. Além de materiais informativos, deve-se envolver a mídia, as instituições de ensino, atuando para que a sociedade seja de fato um aliado. O conteúdo da informação deve ser voltado para orientação das ações preventivas quanto ao controle e/ou combate do vetor, além de esclarecimento da sintomatologia das formas clássica e hemorrágica, com linguagem simples e esclarecedora.

Tudo isso deve visar a que os indivíduos suspeitos de dengue procurem de forma imediata os serviços de saúde, evitando o risco da automedicação, agravamento do quadro e até mesmo o óbito. A periodicidade da informação deve ser sistemática, já que “o silêncio sazonal propicia relaxamento quanto aos cuidados relativos aos reservatórios de importância epidemiológica” (Leenzi MF and Coura LC, 2004, p. 13). A participação efetiva do setor público é de fundamental importância; por isso, todos os responsáveis devem ser conclamados a desempenhar seu papel, visto que não é impossível controlar os níveis de infestação do *Aedes aegypti*⁸⁰.

A partir da avaliação dos planos anteriores para erradicação e controle de dengue, o Brasil elaborou o Plano Nacional de Controle da Dengue (PNCD), que engloba dez importantes componentes: 1. vigilância epidemiológica; 2. combate ao vetor; 3. assistência aos pacientes; 4. integração com a atenção básica Programa de Agentes Comunitários de saúde (PACS/PSF); 5. ações de saneamento; 6. ações integradas de educação em saúde, comunicação e mobilização social; 7. capacitação de recursos humanos; 8. legislação; 9. sustentação político-social; 10. acompanhamento e avaliação do PNCD. O caráter permanente destas ações é relevante para o sucesso do plano¹⁹.

1.7. JUSTIFICATIVA

Dengue é uma doença de variado espectro clínico nas diversas regiões do mundo, chegando inclusive a ser um problema para cada localidade de um país, como mostram os dados dos estudos aqui apresentados. No Brasil, essa situação se repete, sendo este um dos países que ocupa o lugar de maior severidade nas Américas, devido a mudanças ocorridas nos padrões epidemiológicos nos últimos 20 anos. Atualmente, há circulação simultânea de três sorotipos, o que caracteriza uma hiperendemicidade nos grandes centros urbanos, e um incremento da incidência de casos graves⁸⁵.

A magnitude do problema da dengue no Ceará merece destaque no cenário nacional pelas epidemias ocorridas nos últimos anos. Fortaleza é um dos grandes centros urbanos do país, sendo o município de maior importância epidemiológica para o Ceará, por concentrar o maior número de casos de todas as formas e especialmente dos casos graves. Atenção especial deve ser dada às formas graves responsáveis pela alta letalidade, a qual pode estar atribuída ao monitoramento inadequado dos casos, à deficiente qualificação técnica das equipes multiprofissionais e à incapacidade dos serviços de saúde para identificação precoce dos sinais de gravidade e imediata adoção do manejo clínico satisfatório dos casos.

Os estudos sobre dengue em nosso estado têm objetivos centrados principalmente nas ações de controle, carecendo de uma análise do perfil clínico das formas graves. Com a circulação simultânea de três sorotipos do vírus e epidemias de padrão cíclico a cada dois anos no país⁸¹, torna-se imprescindível conhecer a evolução e a forma de apresentação da doença para orientar o estadiamento e monitoramento dos casos de dengue e, deste modo, oferecer subsídios para as equipes técnicas dos serviços de saúde na condução de futuras epidemias.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Descrever o perfil da contagem de plaquetas e do valor do hematócrito correlacionando-os com a evolução clínica e tipo de resposta imunológica de pacientes com formas complicadas de dengue, internados em três hospitais de Fortaleza no ano de 2003.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever o espectro de variação da contagem de plaquetas e do hematócrito;
- Estudar a relação entre contagem de plaquetas e a ocorrência de manifestações hemorrágicas;
- Estudar a relação entre o valor do hematócrito e a ocorrência de sinais de alerta de dengue;
- Estudar a relação entre a contagem de plaquetas, valores do hematócrito e a resposta imunológica secundária ao vírus da dengue;
- Estudar a relação entre a ocorrência de hemorragia, sinais de alerta e a resposta imunológica secundária ao vírus da dengue.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo

A pesquisa se configura como um estudo descritivo, de base hospitalar.

3.2. População de estudo

A população de estudo é composta de pacientes internados por formas graves de dengue em três hospitais de Fortaleza que são referência para a doença. Dois desses hospitais pertencem à rede privada, que atende à demanda dos convênios e particulares, nos quais se faz referência informal pela composição de infectologistas reconhecidos no seu corpo clínico. O terceiro hospital pertence à rede pública, que atende à clientela do Sistema Único de Saúde – SUS, sendo referência estadual para doenças infecto-contagiosas.

3.3. Amostra

A amostra é constituída de pacientes internados por dengue confirmado por sorologia para o vírus da dengue pela técnica ELIZA, internados nos três hospitais mencionados acima. Trata-se de uma amostra não probabilística.

3.4. Critério de inclusão dos casos

Os casos incluídos no estudo são todos de pacientes com sorologia positiva para dengue, residentes em Fortaleza, internados nos três hospitais citados, identificados através da ficha de investigação de dengue do SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) - anexo 3, existente na UVE (Unidade de Vigilância Epidemiológica) e/ou na CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar) dos referidos hospitais.

3.5. Coleta de dados

3.5.1. Informações gerais

Os dados foram coletados de prontuários dos pacientes, das suas respectivas fichas de investigação de dengue do SINAN e dos registros dos laboratórios de referência para sorologia. Foi procedida uma investigação criteriosa de todas as informações contidas no prontuário, complementadas pelas informações da ficha de investigação realizada pela própria pesquisadora, através do preenchimento de um questionário (anexo 4) com itens para: identificação do doente; antecedentes patológicos; história da doença atual; sinais e sintomas por dia de evolução a partir do dia do início dos sintomas até o dia da alta hospitalar; exames realizados, específicos (sorologia para detecção da presença de IgM e IgG) e inespecíficos (prova do laço, hemograma e bioquímica, coagulograma e outros exames realizados).

A partir da data do início dos sintomas, data da internação, anamnese e/ou exame físico da admissão, rastream-se todas as informações da presença, ausência e inexistência dos sinais e sintomas, pressão arterial e temperatura por dia de evolução, bem como exames realizados. O dia do início dos sintomas foi considerado o 1º dia de evolução. O critério de internação não estava explícito nos prontuários, mas foi observado que algum sinal de gravidade (sinais de alerta de dengue incluindo manifestações hemorrágicas, trombocitopenia e hemoconcentração) esteve presente e determinou a internação dos pacientes.

Todos os resultados de exames (específicos e inespecíficos) existentes no prontuário foram transcritos para o questionário, considerando que a data da entrada do exame no laboratório foi o dia da coleta do sangue, visto que todos os hospitais têm laboratório próprio e/ou anexo, em virtude do registro da data da coleta não constar em todos os prontuários.

Quando o resultado da sorologia não constava no prontuário, ele foi procurado nos laboratórios citados, mediante solicitação verbal e escrita aos seus diretores. No caso de não confirmação sorológica ou ausência deste exame, o caso foi excluído do estudo.

3.5.2. Exames laboratoriais para o diagnóstico de dengue

- **Exames específicos**

Métodos sorológicos - Os casos submeteram-se a um exame sorológico de acordo com a rotina de diagnóstico do dengue, sendo que os pacientes internados no hospital do SUS realizaram apenas detecção de presença de IgM através da técnica padronizada para a rede de laboratórios de saúde pública do Brasil, de autoria do Dr. Kuno e col. O ensaio imunoenzimático para captura de anticorpos de IgM (MAC-ELISA) antidengue, cujo detalhamento é mostrado no anexo 5.

Os pacientes internados nos hospitais privados realizaram a sorologia em laboratórios também privados, os quais utilizam kits comerciais para diagnóstico de dengue: o teste rápido em tira para a detecção de anticorpos da classe IgM e IgG através do método de imunocromatografia, que permite a distinção entre infecção imunológica primária e secundária. Os pacientes que tiveram uma amostra positiva ou reagente para IgM foram considerados como casos de dengue (doença atual) e os que tiveram IgM e IgG positiva ou reagente foram considerados como infecção imunológica secundária pelo vírus do dengue.

Coleta da amostra: uma amostra de sangue para sorologia é coletada na fase de convalescença, ou seja, (após o quinto dia do início dos sintomas para todos estes métodos sorológicos) empregados, devendo ser retirado 10 ml de sangue (adulto) e 3 ml (criança); após haver a retração do coágulo (2h), o material será centrifugado e o soro separado. O soro deve ser conservado a uma temperatura máxima de -20°C ou a 4°C em geladeira até no máximo 24h até o processamento, cujo esquema encontra-se em anexo 6 (guia de epidemiologia-FUNASA). Os pacientes que permaneceram internados por período maior tiveram a coleta realizada no próprio hospital e encaminhada para laboratório referendado

conforme conveniências do doente ou do próprio hospital. Os demais foram orientados a procurar o laboratório após a alta hospitalar, segundo informações dos profissionais destas entidades.

• Exames inespecíficos

Para a análise dos dados coletamos todos os resultados de exames disponíveis nos prontuários, que diziam respeito, por exemplo, a quais casos foram submetidos a diagnóstico diferencial e monitoramento da evolução clínica, que são procedimentos realizados na rotina para dengue grave, mediante a decisão do médico que acompanhou o caso. São os seguintes exames:

Hemograma completo: o número de hemogramas para avaliar hemoconcentração, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e linfocitose variou de acordo com o caso. E a análise ficou restrita ao hematócrito e contagem de plaquetas, que foram os marcadores de gravidade mais disponíveis, dos pacientes que realizaram seis ou mais exames.

Coagulograma: esse exame é realizado para verificar aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina, bem como a diminuição do fibrinogênio, protrombina, fator VII e XII, antitrombina e antiplastina que são marcadores de coagulopatia, sinal importante de gravidade do dengue. A quantidade destes exames disponíveis nos prontuários dos pacientes foi insuficiente para análise.

Bioquímica: a utilidade da bioquímica está na averiguação da diminuição da albumina no sangue, e aumento das aminotransferases (ALT/TGP e AST/TGO). A hipoalbuminemia (albumina inferior a 3 g/dl) é uma medida importante para avaliar o aumento da permeabilidade capilar que ocorre nos casos graves de dengue. As aminotransferases são freqüentemente elevadas em dengue, sendo preditoras da hepatite, que, quando associada ao dengue, representa uma das formas não usuais da doença. A quantidade disponível destes exames no prontuário também foi insuficiente para análise.

Sinais de Alerta: dos sinais clínicos de dengue, os inespecíficos não foram aqui analisados porque além de não sinalizar gravidade para a doença já foram exaustivamente discutidos na literatura, já os sinais de alerta são de extrema importância para predição de gravidade, conforme estão citados na introdução deste trabalho, prescinde de análise. A qual ficou restrita aqueles que também podem ser considerados como sinais de hemoconcentração, devido a dificuldades em medir quando realmente o sinal/sintoma era realmente de alerta. Deste modo, dor abdominal não estava explícito quando era intensa e contínua, da mesma forma que vômitos frequentes, apesar de terem aparecido com grande frequência. Daí porque estes foram excluídos da análise. Portanto os sinais de alerta considerados foram: hipotensão arterial/postural, tontura, desmaio, lipotímia, síncope, hipotermia, taquicardia reflexa. Quanto estes se manifestaram isolados ou simultaneamente. A definição dos mesmos seguiu os critérios do Ministério da Saúde, já apresentados na introdução.

Manifestações Hemorrágicas: foram consideradas somente manifestações hemorrágicas espontâneas, em virtude da subutilização da prova do laço.

Plaquetopenia ou trombocitopenia e hemoconcentração: foram considerados os critérios preconizados pelo Ministério da saúde, já definidos na introdução.

Resposta Imunológica primária ao vírus da dengue: foi considerada quando a IgM foi reagente, ou seja, presente e IgG não reagente, ou seja, ausente para dengue pela técnica ELIZA.

Resposta Imunológica secundária ao vírus da dengue: foi considerada quando a IgM e IgG foram reagentes, ou seja, presentes para dengue pela técnica ELISA.

3.6. Estudo piloto

Um estudo piloto foi realizado para testar o instrumento e avaliar o desempenho e dificuldades do entrevistador.

3.7. Análise estatística

Os dados foram digitados no EPINFO e transferidos para o LOTUS. Selecionamos uma sub-amostra de 20 pacientes que tinham realizado pelo menos 6 contagens de plaquetas, do primeiro ao décimo primeiro dia de evolução, para estudar a variação individual e temporal de referido parâmetro clínico. Da mesma forma, selecionamos outra sub-amostra de 16 pacientes que tinham o resultado de pelo menos 6 hematócrito, realizados do terceiro ao décimo terceiro dia de evolução, para conhecer a variação individual e temporal deste parâmetro. Distribuições de plaquetas, segundo a ocorrência de sinais e/ou sintomas de sangramento, foram comparadas através do teste não paramétricos de Soma dos Postos de Wilcoxon. Foram consideradas significativas as diferenças cujos teste tiveram um valor- $p \leq 0,05$. O teste não paramétrico foi usado porque as plaquetas não apresentavam distribuição simétrica. Distribuições da contagem de plaquetas e o valor do hematócrito, segundo a presença de resposta secundária ao vírus da dengue, foram também comparadas através do teste não paramétrico da Soma dos Postos de Wilcoxon.

3.8. Limitações do estudo

Os dados de prontuários dificultaram a compreensão das informações, a diversidade de instituições com diferentes modelos de prontuários, forma de registros variados e diferentes condutas foram os fatores limitantes para aquisição das informações. A necessidade de um protocolo de pesquisa para o acompanhamento dos casos com uma equipe previamente capacitada é condição preliminar para a uniformidade dos dados.

Além disso, o estudo foi desenhado para acompanhar os casos graves de dengue que viessem a internar-se no ano de 2004. No entanto, para surpresa de todos a incidência

destas formas de dengue declinou vertiginosamente. Para não abandonar o tema considerado relevante, restou analisar os prontuários dos casos internados em 2003.

4. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de Ética do Hospital São José da Secretaria Estadual de Saúde do Ceará, através do parecer de nº 018/203. Fortaleza, 17 de setembro de 2003.

Para aquisição dos prontuários dos pacientes e resultados dos exames laboratoriais, foi feita solicitação escrita e verbal aos diretores das instituições e após consentimento e encaminhamento ao SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística), teve-se acesso às informações.

Todos os procedimentos efetuados foram realizados a partir das orientações da resolução 196 de 10 de outubro / 96, do Conselho Nacional de Saúde / MS.

5. RESULTADOS

A distribuição de casos graves de dengue por sexo no total da amostra (n= 103) descritos na tabela 1 revela maior frequência para o sexo feminino (61,17%) do que para o sexo masculino (38,83%). Quanto à distribuição por faixa etária, não se verificam casos em menores de um ano, mas para menores de 10 anos observa-se um percentual de 3,88%. Não ocorre predominância por nenhuma das faixas discriminadas, apenas discreta redução de 10 a 19 anos e discreto aumento na faixa de 20 a 29 anos. No entanto, o grupo de 20 a 88 anos concentrou a grande maioria dos casos (75,72%). Os resultados mostram que formas graves de dengue são mais comuns em adulto jovem e adulto, embora as crianças também sejam acometidas, visto que a idade na amostra estudada variou de 1 a 88 anos.

Tabela 1. Descrição de uma amostra de pacientes (N= 103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Variável	Frequência	
	Nº	%
Sexo: Masculino	40	38,83
Feminino	63	61,17
Idade: 01 a 09	04	3,88
10 a 19	21	20,40
20 a 29	28	27,18
30 a 45	24	23,30
46 a 88	26	25,24

5.1. Contagem de plaquetas

Através da tabela 2 verifica-se a distribuição da contagem de plaquetas em uma sub-amostra de 20 pacientes com formas graves de dengue que realizaram pelo menos 6 exames entre o total dos casos estudados (n= 103). O valor mínimo das plaquetas foi muito baixo para a maioria dos pacientes, variando de 13.000 a 76.000/mm³; apenas três pacientes tiveram valor mínimo acima de 50.000, sendo que plaquetas abaixo deste valor isoladamente se considerado dengue com complicações pelo MS / Brasil. A média e a mediana também revelam contagem de plaquetas baixas para todos os pacientes - inferior a 100.000mm³, padrão considerado para trombocitopenia pelo MS e pela OMS, com exceção de um paciente (nº. 93), que apresentou valor superior. O desvio padrão variou, sendo semelhante em duas situações. Esses resultados mostram que a doença se manifestou de forma grave para estes pacientes já que trombocitopenia é considerada um marcador de severidade do dengue e está presente em todos os casos dessa sub-amostra.

A idade dos pacientes dessa sub-amostra variou de 15 a 88 anos com uma média de 38 anos de idade, evidenciando a ocorrência da doença em adulto jovem e adulto. Na distribuição por sexo, observa-se uma discreta diferença (10%) para o sexo feminino a mais do que para o sexo masculino.

Tabela 2. Distribuição da contagem de plaquetas de uma amostra[‡] de 20 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Paciente	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
07	15.000	170.000	58.142	26.000	52.264
08	33.000	127.000	65.285	46.000	35.374
12	28.000	190.000	76.571	60.000	58.651
13	29.000	197.000	82.000	65.000	57.203
17	29.000	71.000	45.000	40.500	16.703
20	13.000	41.000	25.333	20.500	11.025
22	28.000	106.000	47.666	37.500	26.712
29	20.000	86.000	50.833	45.000	26.162
36	39.000	114.000	66.666	64.000	23.990
43	26.000	97.000	54.875	51.000	23.159
57	61.000	194.000	96.285	80.000	42.219
58	51.000	192.000	88.500	63.000	50.473
59	17.000	57.000	32.833	33.500	13.221
70	21.000	37.000	27.833	27.500	5.304
74	50.000	124.000	76.142	64.000	27.031
75	48.000	124.000	70.666	60.000	26.430
78	14.000	68.000	26.666	17.500	19.180
85	67.000	102.000	83.000	82.500	12.714
89	57.000	107.000	87.000	93.000	18.832
93	76.000	171.000	110.500	104.500	31.868
Mínimo	13.000	37.000	25.333	17.500	5.304
Máximo	76.000	197.000	110.500	104.500	58.651

[‡]Na amostra: 9 (45%) são do sexo masculino e 11 (55%) são do sexo feminino). Idade mínima: 15 anos; idade máxima: 88 anos; idade média: 38 anos.

A tabela 3 mostra a distribuição da contagem de plaquetas de uma sub-amostra de vinte pacientes do 1º ao 12º dia de evolução da doença. Observa-se pelo valor mínimo que já no primeiro dia de evolução da doença há trombocitopenia para alguns pacientes. Tanto

o valor mínimo como a média e a mediana declinam sistematicamente do primeiro dia para os dias seguintes, atingindo seus valores mais baixos do 5º ao 8º dia, voltando a subir a partir daí, valendo salientar que o valor máximo foi menor para o 4º e 8º dia sendo 85.000/mm³ e 80.000/mm³ respectivamente, e o menor valor mínimo foi observado no 9º dia. Causam estranheza os baixos valores no dia 12, apresentando valores extremos para baixo influenciando a média. Mas a mediana revela que 50% dos pacientes tiveram a contagem de plaquetas de até 57.000/mm³. Considerando a média e a mediana, os dias de maior gravidade da doença pela contagem de plaquetas foram 6º, 7º e 8º, especialmente para a mediana quando a contagem de plaquetas foi inferior a 50.000/mm³. A sub-amostra é a mesma apresentada na tabela 2, portanto a distribuição por sexo e idade é a mesma.

Tabela 3. Distribuição da contagem de plaquetas do 1º ao 12º dia de evolução de uma amostra[‡] de 20 pacientes com formas graves de dengue, em Fortaleza, ocorridas em Fortaleza, 2003.

Dia de Evolução	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
01º	97.000	190.000	127.500	111.500	36.772
02º	66.000	197.000	110.000	88.500	51.112
03º	48.000	127.000	89.250	87.500	22.055
04º	26.000	86.000	58.600	66.500	20.411
05º	19.000	123.000	56.200	59.000	28.824
06º	15.000	171.000	52.444	42.500	36.653
07º	14.000	102.000	43.578	35.000	24.658
08º	21.000	80.000	39.866	35.000	15.911
09º	13.000	194.000	66.437	60.500	46.105
10º	19.000	138.000	79.416	75.500	37.721
11º	32.000	170.000	106.500	112.000	49.119
12º	41.000	192.000	96.666	57.000	67.726
Mínimo	13.000	80.000	39.866	35.000	15.911
Máximo	97.000	197.000	127.500	112.000	67.726

[‡]Na amostra: 9 (45%) são do sexo Masculino e 11(55%) são do sexo Feminino. Idade mínima: 15 anos; Idade máxima: 88 anos; Idade média: 38 anos

O gráfico 1 ilustra os resultados da tabela 3. A contagem de plaquetas na mesma sub-amostra de 20 pacientes que realizaram pelo menos 6 exames do total de 103 casos de formas graves de dengue, internados em três hospitais de fortaleza no ano de 2003. A partir da realização do primeiro exame, que se dá quase sempre por volta do 4º dia de evolução da doença, podendo ser até no sétimo, observa-se uma queda na contagem das plaquetas, chegando sempre a valores inferiores a 100.000/mm³ em torno do 3º e 4º dias, atingindo até menos de 20.000/mm³ em alguns casos. Os maiores declínios são observados em torno dos dias 5, 6, 7 e 8; a partir daí volta a ascender até a data da realização do último exame, que pode ser a partir do 6º dia e mais freqüentemente no 10º dia, provavelmente no período da alta hospitalar. Entretanto, para alguns casos este padrão não é mantido. Trombocitopenia esteve presente para todos os casos da amostra, sugerindo severidade da doença, mas seria necessário somar outros critérios para melhor avaliação da gravidade.

Gráfico 1. Contagem de plaquetas de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

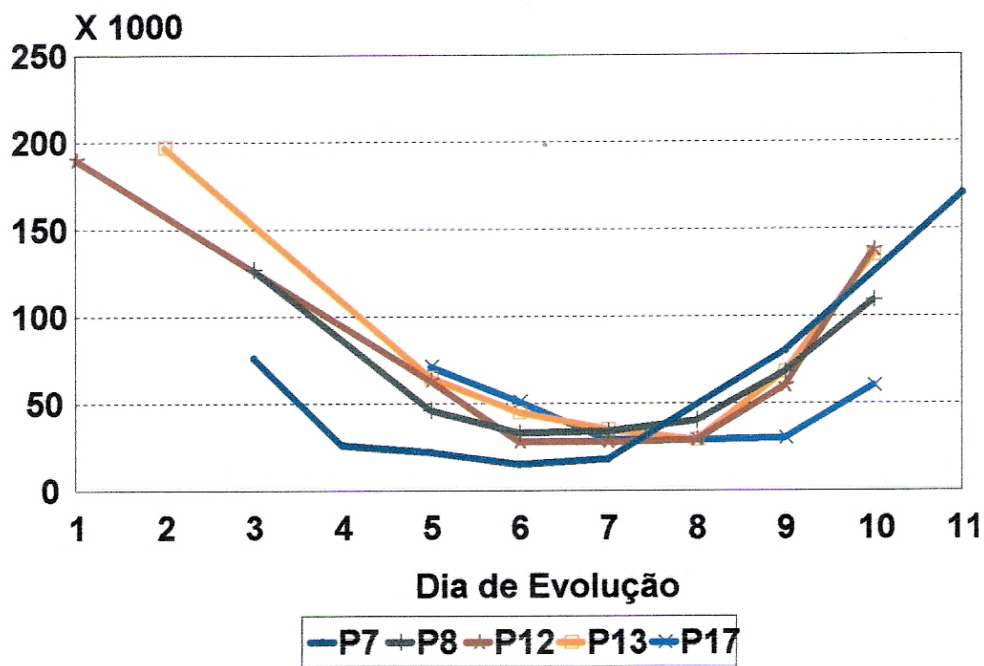


Gráfico 1 (continuação). Contagem de plaquetas de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

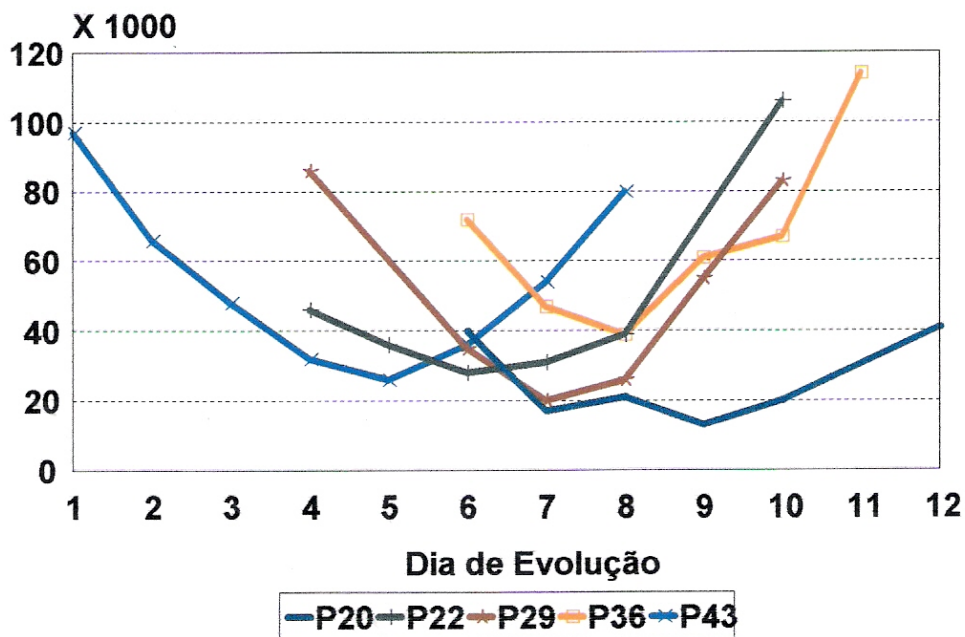


Gráfico 1 (continuação). Contagem de plaquetas de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

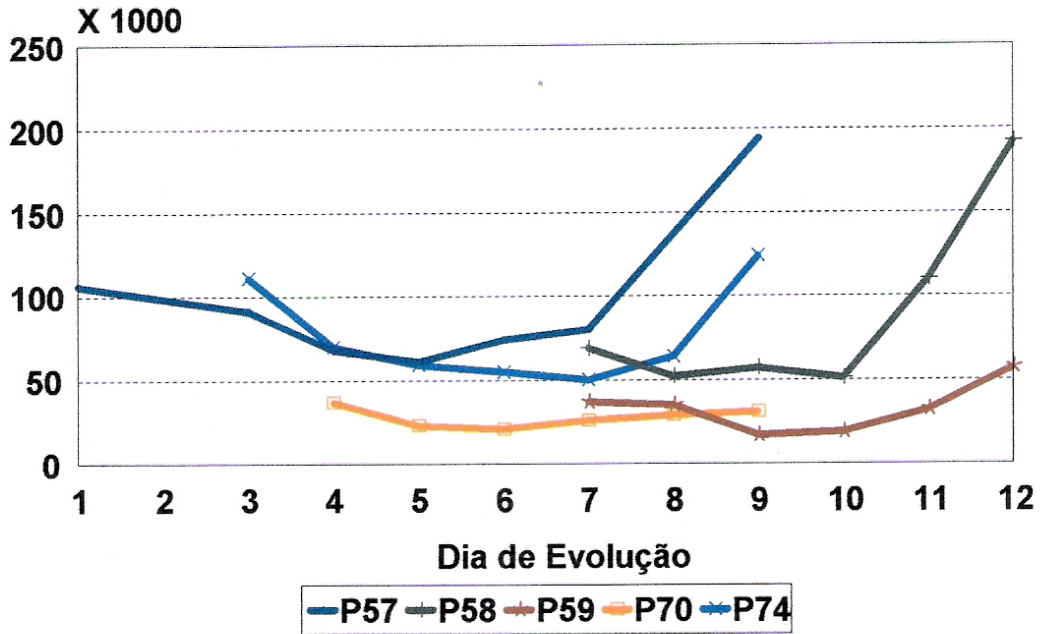
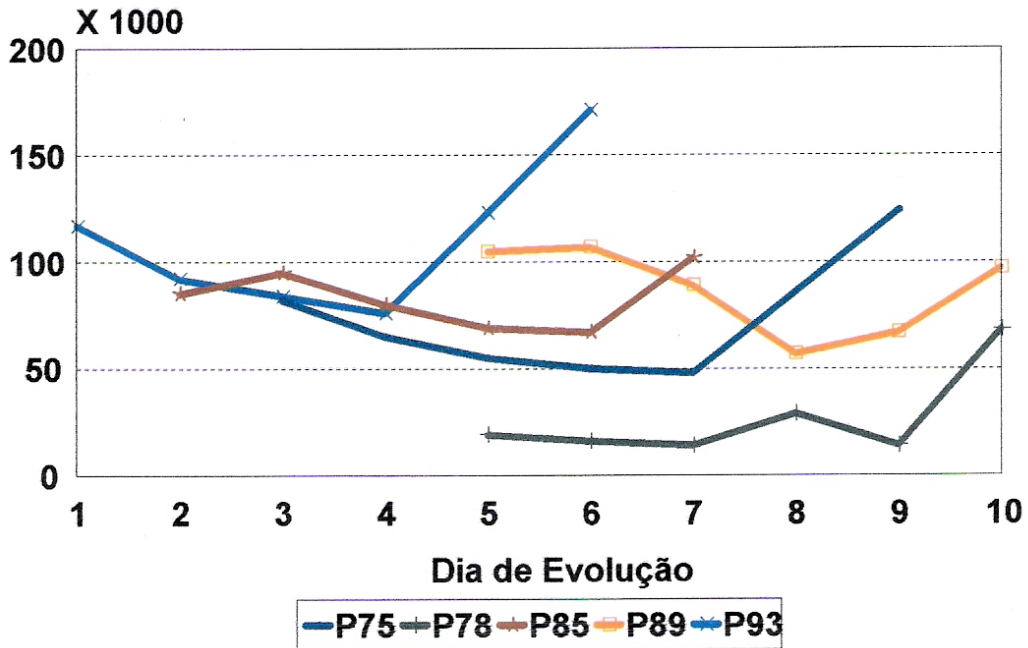


Gráfico 1 (continuação). Contagem de plaquetas de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.



A tabela 4 mostra a presença da primeira manifestação hemorrágica do 1º ao 10º dia de evolução da doença para os pacientes da amostra (N= 103). Nela, observa-se que já no dia do início dos sintomas a frequência foi de 5,83%, com diminuição nos dias posteriores, voltando a ter ascensão no 4º dia, atingindo uma frequência máxima no 7º dia, provavelmente coincidindo com a internação dos casos. A partir do 10º dia de evolução nenhum paciente apresentou manifestação hemorrágica, com melhora satisfatória do quadro clínico e posterior cura. A redução da frequência verificada no 6º dia com aumento no dia seguinte gera certa suspeita quanto à fidedignidade dos registros. A frequência acumulada foi de 53,39%.

Tabela 4. Dia da primeira manifestação hemorrágica numa amostra de pacientes (N= 103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução da doença	Pacientes com manifestação hemorrágica			
	Frequência simples		Frequência acumulada	
	N	%	N	%
1º dia de evolução	6	5,83	6	5,83
2º dia de evolução	2	1,94	8	7,77
3º dia de evolução	2	1,94	10	9,71
4º dia de evolução	9	8,74	19	18,45
5º dia de evolução	9	8,74	28	27,18
6º dia de evolução	6	5,83	34	33,01
7º dia de evolução	12	11,65	46	44,66
8º dia de evolução	6	5,83	52	50,49
9º dia de evolução	3	2,91	55	53,39
10º dia de evolução [‡]	0	0,00	55	53,39

[‡]A partir do 10º dia de evolução, nenhum paciente apresentou qualquer manifestação hemorrágica.

A tabela 5 mostra a relação entre ocorrência de sangramento e contagem de plaquetas no 5º dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas do 4º ao 6º dia de evolução da dengue, numa amostra de pacientes internados. Percebe-se que o valor mínimo da contagem de plaquetas no 5º dia foi muito baixo, sendo um pouco inferior para os pacientes que não apresentaram sangramentos, e a média teve o valor da contagem de plaquetas discretamente menor ($75.025/\text{mm}^3$) para os que não apresentaram sangramentos, do que os pacientes com sangramentos ($77.000/\text{mm}^3$). No entanto, a média da contagem de plaquetas atingiu valores sempre inferiores a $100.000/\text{mm}^3$, padrão considerado para trombocitopenia pelo MS e pela OMS.

A mediana da contagem de plaquetas é similar para aqueles com ou sem sangramento, significando que 50% dos valores é de $67.000/\text{mm}^3$ tanto para ocorrência como para não-ocorrência de sangramento. Isso mostra que não há diferença quando se usa essa medida. Comparando-se o dia analisado com o dia anterior e posterior de evolução da doença, observa-se que a média se comportou de modo semelhante no 4º dia e diferente no 6º dia, quando a contagem de plaquetas foi inferior para os pacientes que apresentaram sangramento. A média e mediana diferem entre si em todos os dias de evolução de contagem de plaquetas e ocorrência de sangramento, mostrando que a distribuição deve ser assimétrica.

O valor p foi superior a 0,05 em todos os dias de evolução da doença, portanto não há significância estatística na relação estudada. A análise bivariada dos dados também mostra que não houve relação entre trombocitopenia e a ocorrência de sangramento, mas a trombocitopenia foi presente para os pacientes neste dia de evolução da doença.

Tabela 5. Relação entre a ocorrência de sangramento no 5º dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas nos 4º, 5º e 6º dias de evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia da contagem das plaquetas -dia da ocorrência de sangramento	N [¶]	Contagem de plaquetas					Valor-p
		Min	Max	Média	D.P.	Mediana	
Contagem de plaquetas no 4º dia:							
-Sangramento no 5º dia: Não	25	23.000	162.000	82.800	42.414	75.000	0,447
Sim	4	59.000	164.000	97.250	45.980	83.000	
Contagem de plaquetas no 5º dia:							
-Sangramento no 5º dia: Não	39	19.000	165.000	75.025	38.892	67.000	0,946
Sim	6	22.000	172.000	77.000	55.400	67.000	
Contagem de plaquetas no 6º dia:							
-Sangramento no 5º dia: Não	51	15.000	187.000	71.568	41.825	68.000	0,467
Sim	13	25.000	171.000	66.700	45.931	45.000	

¶Uma sub-amostra dos 103 pacientes.

Observando a tabela 6, que trata da relação entre a ocorrência de sangramento no 6º dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, percebe-se que somente 4 pacientes apresentaram sangramento, enquanto 47 não apresentaram. O valor mínimo e a mediana da contagem de plaquetas foi inferior para os pacientes que apresentaram sangramento, mas a média foi maior para este grupo de pacientes. Em relação ao dia anterior e posterior, a média e a mediana da contagem de plaquetas foi inferior para os pacientes que apresentaram sangramento. Em uma única oportunidade, no 7º dia, observa-se uma significância marginal, valor $p= 0,064$.

Tabela 6. Relação entre a ocorrência de sangramento no 6º dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas nos 5º, 6º e 7º dias de evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia da contagem das plaquetas -Dia da ocorrência de sangramento	N [¶]	Contagem de plaquetas					Valor-p
		Min	Max	Média	D.P.	Mediana	
Contagem de plaquetas no 5º dia:							
-Sangramento no 6º dia: Não	35	19.000	150.000	75.800	36.246	71.000	0,338
Sim	4	22.000	165.000	68.250	65.505	43.000	
Contagem de plaquetas no 6º dia:							
-Sangramento no 6º dia: Não	47	16.000	180.000	70.396	38.678	68.000	0,765
Sim	4	15.000	187.000	79.000	78.336	57.000	
Contagem de plaquetas no 7º dia:							
-Sangramento no 6º dia: Não	44	14.000	138.000	57.045	27.932	51.500	0,064
Sim	3	18.000	41.000	30.000	11.532	31.000	

¶Uma sub-amostra dos 103 pacientes.

Os dados da tabela 7 desta mesma relação, sendo, para o 7º dia de evolução revelam situação parecida com as duas tabelas anteriores. Não sugere uma relação entre as variáveis estudadas, valendo salientar que o número de doentes que apresentaram sangramento é pequeno para todos os dias de evolução analisados. Porém, como já foi dito, estão registradas somente manifestações hemorrágicas espontâneas, visto que a prova do laço foi subutilizada; do contrário, provavelmente aumentaria o número de manifestações hemorrágicas. O que se verifica é que nos três dias estudados (5º, 6º e 7º) ocorreu trombocitopenia, pois o valor mínimo, média, e mediana e desvio padrão da contagem de plaquetas, estão abaixo de 100.00/mm³. Portanto, trombocitopenia foi presente para os pacientes da sub-amostra nos três dias observados.

Tabela 7. Relação entre a ocorrência de sangramento no 7º dia de evolução da doença e a contagem de plaquetas nos 6º, 7º e 8º dias de evolução da doença, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia da contagem das plaquetas -Dia da ocorrência de sangramento	Contagem de plaquetas						Valor-p
	N [¶]	Min	Max	Média	D.P.	Mediana	
Contagem de plaquetas no 6º dia:							
-Sangramento no 7º dia: Não	41	16.000	180.000	69.658	37.921	68.000	0,690
Sim	6	39.000	162.000	79.666	46.414	62.500	
Contagem de plaquetas no 7º dia:							
-Sangramento no 7º dia: Não	35	14.000	138.000	55.400	27.356	50.000	0,512
Sim	9	29.000	124.000	63.444	30.907	53.000	
Contagem de plaquetas no 8º dia:							
-Sangramento no 7º dia: Não	29	23.000	143.000	58.655	28.131	53.000	0,371
Sim	9	28.000	128.000	73.444	37.363	67.000	

¶Uma sub-amostra dos 103 pacientes.

5.2. Hematócrito

Na tabela 8 observa-se a distribuição do hematócrito de uma sub-amostra de 16 casos de formas graves de dengue. Não houve diferença por sexo, e a idade das pessoas variou de 15 a 74 anos com uma média de 36 anos de idade. O hematócrito variou de um valor mínimo de 28,0% a um valor máximo de 49,1%. A média e mediana têm valores similares (mínimo de 30,3 e máximo de 45,5), mostrando uma distribuição simétrica. Através dos valores mínimo e máximo individuais, verifica-se que para a maioria dos casos não houve hemoconcentração, tendo como parâmetro os valores preconizados pelo MS/OMS que adotam para hemoconcentração o hematócrito acima de 38% para crianças (até 12 anos de idade), acima de 40% para o sexo feminino e acima de 45% para o masculino; ou ainda considera um aumento de 20% sobre o valor basal na admissão ou queda de 20% após o tratamento. Torna-se importante conhecer o valor basal para população que gerou os casos distribuídos por sexo e faixa etária, assim como a realização do exame após o período de convalescença para melhor avaliação do aumento do hematócrito.

Tabela 8. Distribuição do hematócrito de uma amostra[‡] de 16 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Paciente	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
07	32,4	37,7	35,4	35,3	1,9
08	39,9	45,6	43,2	43,0	1,8
12	35,0	43,9	39,0	38,9	3,1
13	33,8	40,6	35,8	34,7	2,5
17	32,1	37,3	34,0	33,7	1,6
22	31,7	34,8	33,5	33,6	1,1
29	29,6	36,4	31,3	30,4	2,3
36	30,3	40,5	33,8	33,0	3,5
43	29,5	35,3	31,3	30,6	2,
52	40,5	45,0	42,9	43,3	1,6
57	40,2	45,9	43,8	44,7	1,9
70	35,0	41,8	37,2	36,7	2,2
74	42,9	49,1	45,5	45,6	2,0
75	28,0	33,8	30,3	30,3	1,8
89	42,0	46,5	44,6	45,1	1,6
100	36,9	43,5	40,0	39,8	2,1
Mínimo	28,0	33,8	30,3	30,3	1,1
Máximo	42,9	49,1	45,5	45,6	3,5

[‡]Na amostra: 8 (50%) são do sexo masculino e 8 (50%) são do sexo feminino. Idade mínima: 15 anos; idade máxima: 74 anos; idade média: 36 anos.

A tabela 9 mostra os resultados apresentados na mesma sub-amostra da tabela anterior especificamente em relação ao intervalo compreendido entre o 3º e o 11º dia de evolução da doença (apresentando, portanto, mesma distribuição por sexo e idade). Observa-se valor máximo de 49,1 no 4º dia declinando nos dias seguintes, mas mantendo-se em torno de 45% até o décimo dia, caindo no último dia de evolução para 35%. O valor mínimo do hematócrito não apresenta grandes variações entre os dias de evolução, mas aumentou do 3º ao 11º, ou seja, da fase aguda para a fase de convalescença. Esses níveis

estão abaixo dos critérios laboratoriais para pessoas saudáveis, sugerindo que houve dispersão do hematócrito devido à hidratação dos pacientes. No entanto, já no terceiro dia, ou seja, no primeiro exame realizado, alguns doentes apresentam hematócrito de 29,7%. A média tem valor mínimo de 33,2 e máximo de 38,5 muito próximos da mediana. Os valores mais elevados do hematócrito são observados do 3º ao 6º dia considerando o valor da média e mediana.

Poderíamos sugerir que os pacientes que compõem esta sub-amostra são os mais graves no total da amostra, supondo que realizaram maior número de exames porque permaneceram internados por período mais longo devido à severidade da doença, mas muitos pacientes não devem ter realizado maior número de exames devido a dificuldades de acesso e/ou operacionais, inviabilizando a detecção de hemoconcentração.

Tabela 9. Distribuição do hematócrito, do 3º ao 11º dia de evolução, de numa amostra de 16 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
03º	29,7	44,7	38,4	39,0	5,4
04º	30,0	49,1	38,2	37,1	6,3
05º	29,5	46,5	38,5	40,0	5,7
06º	28,8	45,6	38,2	37,4	5,4
07º	28,0	45,8	37,2	35,6	5,3
08º	30,2	44,6	37,4	35,5	4,8
09º	29,6	46,7	37,4	35,0	6,1
10º	30,3	45,6	35,8	34,3	5,0
11º	31,3	35,0	33,2	33,2	1,9
Mínimo	28,0	35,0	33,2	33,2	1,9
Máximo	31,3	49,1	38,5	39,9	6,3

‡Na amostra: 8 (50%) são do sexo masculino e 8(50%) são do sexo feminino. Idade mínima: 15 anos; idade máxima: 74 anos; idade média: 36 anos.

O gráfico 2 ilustra as variações nos valores do hematócrito de pacientes com formas graves de dengue entre os dias de evolução da doença, discutidas nas tabelas 8 e 9. Os pacientes 7 e 8 apresentam padrões opostos entre si e diferem dos demais. Enquanto o paciente 8 apresenta um declínio do 5º dia e volta a elevar-se muito e atingir um pico no 10º (acima de 45%) o que sugere hemoconcentração, o paciente 7 apresenta discreta queda no dia 6 e volta a elevar-se e ter um declínio maior no dia 10. Os demais apresentam variações, sendo que o paciente 12 teve o primeiro exame em torno de 45% e o declínio posterior também sugere hemoconcentração. Todos os pacientes tendem a valores normais do hematócrito a partir do dia 10 de evolução da doença, com exceção do paciente 8, a não ser que o seu nível de normalidade esteja neste valor. Continuando a observação das linhas do gráfico para os demais pacientes, verifica-se que o hematócrito apresenta instabilidade durante a evolução da doença para todos os casos observados.

A maioria dos casos com formas graves de dengue realiza o primeiro exame por volta dos dias 4 e 5 de evolução da doença e inicialmente os valores do hematócrito são altos, declinando por volta dos dias 7 e 8. No entanto, este padrão não é mantido, observando-se muitas oscilações conforme os casos, inclusive com inversão de valores. O valor máximo do hematócrito em raros dias atinge níveis acima de 45%, variando de inferior a este valor e superior a 30% e em alguns casos abaixo deste último valor, assumindo percentuais que parecem aproximar-se da normalidade para estes pacientes a partir do dia 10 de evolução.

Gráfico 2. Hematócrito de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

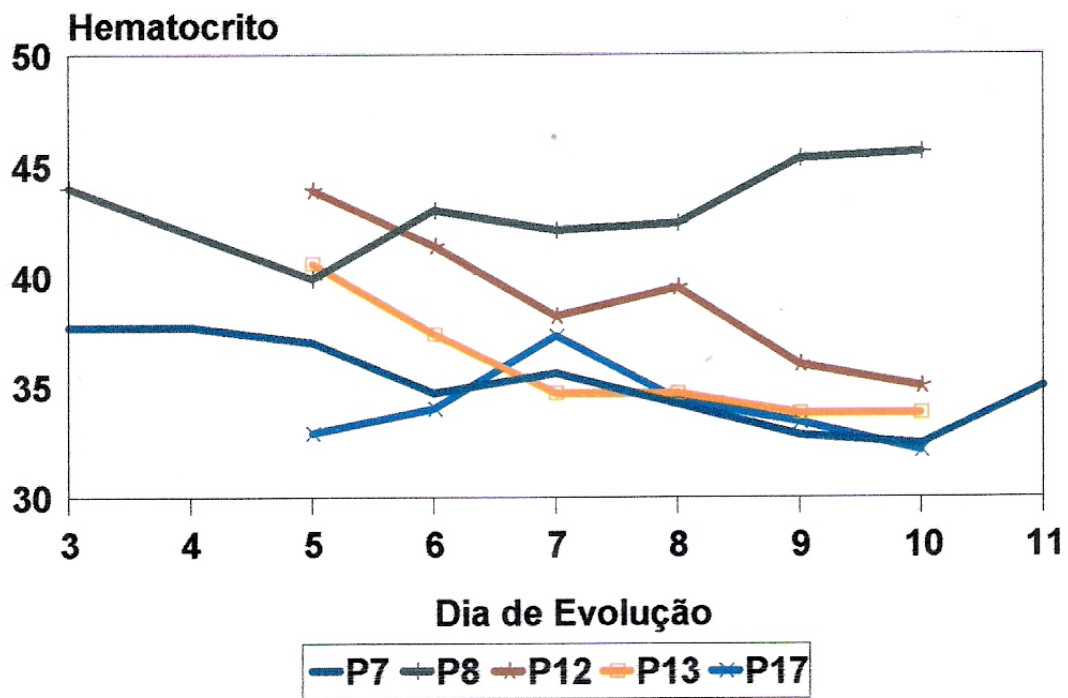


Gráfico 2 (continuação). Hematócrito de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

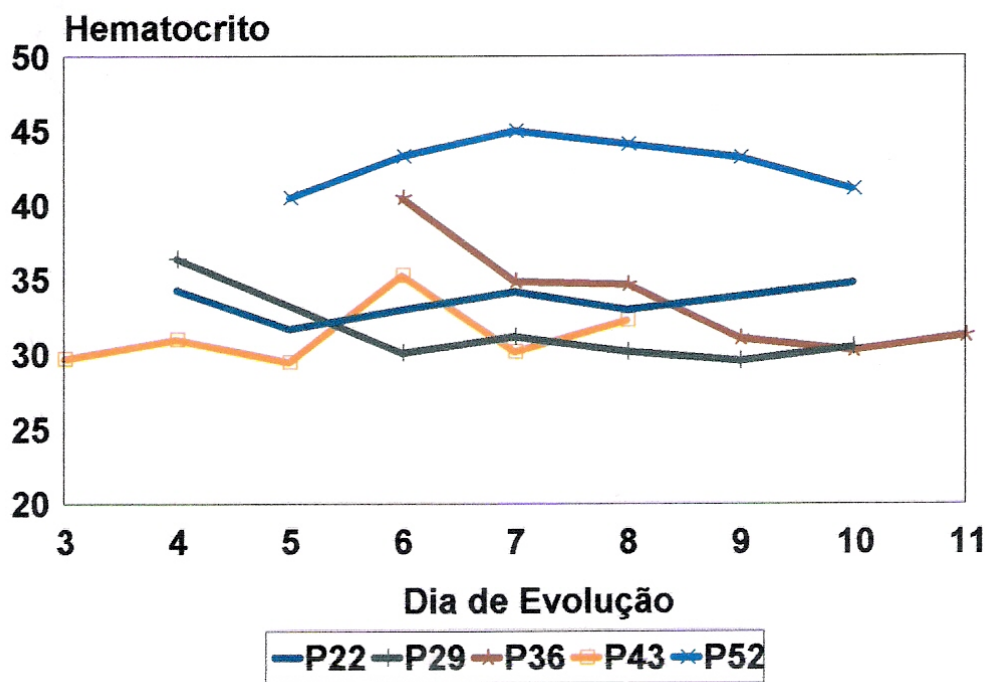
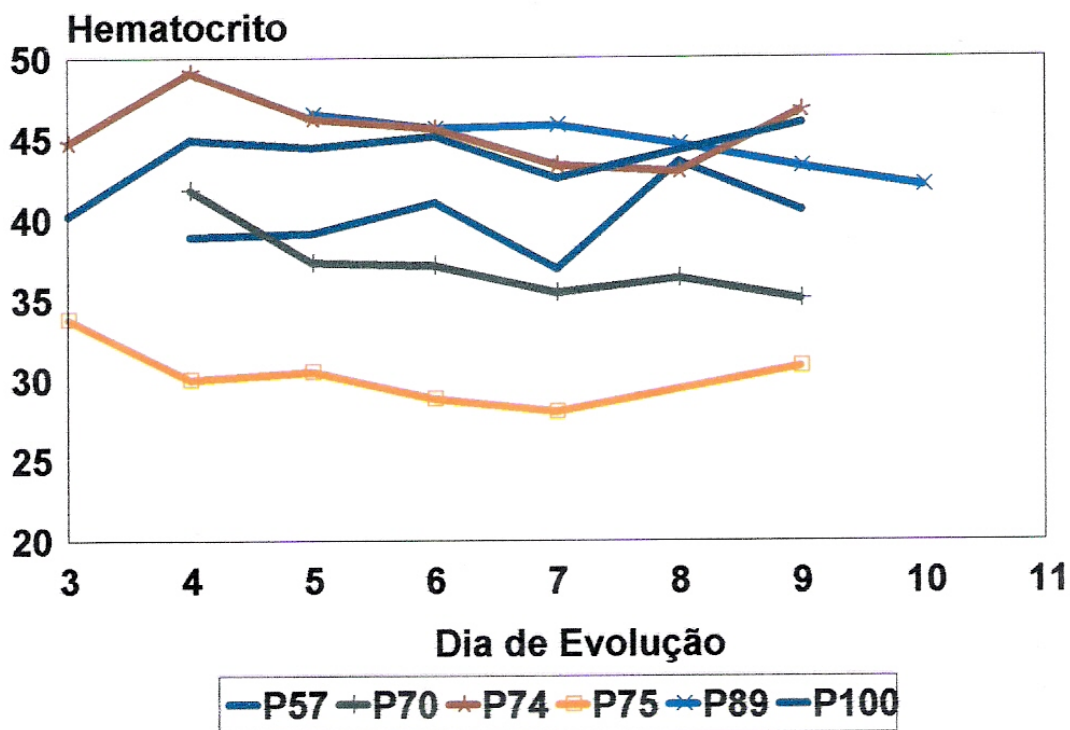


Gráfico 2 (continuação). Hematócrito de pacientes com formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.



Na tabela 10, observa-se que, no dia do início dos sintomas, 12,62% dos pacientes do total da amostra (n=103) apresentaram o primeiro sinal de alerta. Há uma diminuição da frequência nos dias posteriores, seguida de ascensão com pico do 5º ao 7º dia, atingindo uma frequência acumulada de 60,19% e voltando a reduzir, chegando a 0% de frequência no 12º dia de evolução e uma frequência acumulada de 76,70%.

Tabela 10. Dia do primeiro sinal de alerta numa amostra de pacientes (N= 103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução da doença	Pacientes com sinal de alerta			
	Frequência simples		Frequência acumulada	
	N	%	N	%
1º dia de evolução	13	12,62	13	12,62
2º dia de evolução	1	0,97	14	13,59
3º dia de evolução	3	2,91	17	16,50
4º dia de evolução	7	6,79	24	23,30
5º dia de evolução	15	14,56	39	37,86
6º dia de evolução	8	7,77	47	45,63
7º dia de evolução	15	14,56	62	60,19
8º dia de evolução	4	3,88	66	64,08
9º dia de evolução	7	6,79	73	70,87
10º dia de evolução	3	2,91	76	73,79
11º dia de evolução	3	2,91	79	76,70
12º dia de evolução	0	0,0	79	76,70

Na tabela 11, observa-se aumento do hematócrito do 5º ao 9º dia de evolução, sendo mais elevado no 7º dia tanto de para os pacientes com aumento de 10% ou mais como de 5% ou mais. Os percentuais de pacientes com hematócrito aumentado em 5% ou mais são maiores, variando de 20% dos pacientes observados no 1º dia para 33,33% no 7º dia, com declínio nos dias seguintes. No entanto, o aumento do hematócrito de 10% também é considerável e ainda no 9º dia de evolução é observado em 9,68% dos pacientes.

Tabela 11. Ocorrência de um aumento do hematócrito numa amostra de pacientes com formas graves de dengue ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia do hematócrito	Pacientes observados	Pacientes que apresentaram um aumento do hematócrito			
		de 10% ou mais		de 5% ou mais	
		N	%	N	%
5º dia de evolução	15	1	6,67	3	20,00
6º dia de evolução	24	1	4,17	6	25,00
7º dia de evolução	33	6	18,18	11	33,33
8º dia de evolução	34	2	5,88	6	17,65
9º dia de evolução	31	3	9,68	8	25,81

5.3. Resposta imunológica secundária ao vírus da dengue

Na tabela 12, a IgG presente em pacientes com dengue na fase de convalescença indica infecção imunológica secundária ao vírus da dengue. Do total de 103 pacientes estudados, 50 que realizaram sorologia para detecção de anticorpos IgM e IgG, os demais realizaram apenas IgM. Dos pacientes desta sub-amostra (n= 18) somente 5 (27,7%) tiveram IgG presente para o vírus da dengue, enquanto 13 (72,3%) apresentaram IgG ausente. Para o valor mínimo da contagem de plaquetas com IgG ausente, a média foi de 55.153mm³ e a mediana 51.000mm³, enquanto para IgG presente a média e mediana da plaquetometria foram um pouco mais elevadas: 69.800 e 76.000mm³ respectivamente. Para o valor médio da plaquetometria observam-se resultados também mais elevados para contagem de plaquetas quando IgG está presente, sendo que a mediana mostra valores das plaquetas acima de 100.000mm³ para IgG presente. O valor-p está acima de 0,05; portanto, não há relação entre trombocitopenia e resposta imunológica secundária ao vírus da dengue e na maioria dessa amostra o tipo de resposta imunológica ao vírus da dengue foi primária (IgG ausente).

Tabela 12. Relação entre a contagem de plaquetas e a ocorrência de resposta secundária ao vírus da dengue, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Contagem de plaquetas -Dosagem de IgG	Parâmetros da distribuição da contagem de plaquetas				Valor-p
	N	Média	Mediana	D.P.	
Valor mínimo da contagem de plaquetas					
-IgG: ausente	13	55.153	51.000	27.652	0,217
presente	5	69.800	76.000	35.002	
Valor Médio da Contagem de plaquetas:					
-IgG: ausente	13	87.238	86.833	43.329	0,521
presente	5	95.913	110.500	42.957	

Na tabela 13, vê-se que, dos 22 pacientes que compõem a sub-amostra para análise da relação entre valor do hematócrito e ocorrência de resposta secundária ao vírus da dengue, somente 6 (18%) tiveram anticorpos IgG presentes para dengue, enquanto 16 (81,3%) tiveram esses anticorpos ausentes. Para o valor máximo do hematócrito com IgG ausente, a média foi de 42,5%, e a mediana, 42,9%, e para IgG presente a média e a mediana são 41,8 e 42,1, respectivamente. Observa-se que esses valores são quase semelhantes para presença ou ausência de IgG; isto também é verdade para o valor médio do hematócrito. O valor p encontrado também mostra que não há relação entre o valor do hematócrito e resposta secundária ao vírus do dengue para os pacientes estudados. O valor máximo do hematócrito tanto da média, quanto da mediana é parâmetro para hemoconcentração somente para mulheres e crianças, no entanto é necessário verificar a variação do hematócrito por indivíduo.

Tabela 13. Relação entre o valor do hematócrito e a ocorrência de resposta imunológica secundária ao vírus da dengue, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Valor do hematócrito -Dosagem de IgG	Parâmetros da distribuição do hematócrito				Valor-p
	N	Média	Mediana	D.P.	
Valor máximo do hematócrito:					
-IgG: ausente	16	42,5	42,9	4,4	0,796
presente	6	41,8	42,1	5,4	
Valor médio do hematócrito:					
-IgG: ausente	16	39,3	39,1	4,6	0,768
presente	6	38,9	39,7	5,6	

Na tabela 14, dos pacientes com presença de hemorragia (n= 48) e IgG ausente, 8,57% apresentaram hemorragia ou sinais alerta, e dos pacientes com IgG presente 23,08% apresentaram esses sinais e sintomas, no entanto o valor p (0,191) mostra que a relação não é significativa. Quanto aos pacientes com hemoconcentração e IgG ausente, apenas 12,5% apresentaram hemorragia ou sinais e sintomas, enquanto 43,15% com IgG presente apresentaram esses sinais e sintomas. Observa-se uma relação entre resposta secundária ao vírus do dengue e hemorragia ou sinais de alerta, pois o valor p (0,022) mostra que há significância estatística.

Tabela 14. Relação entre a resposta secundária ao vírus da dengue e a ocorrência de hemorragia ou sinais de alerta, numa amostra de pacientes com formas graves de dengue ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Tipo de manifestação clínica: -Dosagem de IgG	Total	Pacientes com hemorragia ou sinais de alerta		Valor-p
		N	%	
Hemorragia:				
-IgG: ausente	35	3 [§]	8,57	0,191
presente	13	3 [§]	23,08	
Hemoconcentração:				
-IgG: ausente	32	4 [¥]	12,50	0,022
presente	13	6 [¥]	43,15	

[§] Pacientes que apresentaram sinais de hemorragia em pelo menos 1 dia.

[¥] Pacientes que apresentaram sinais de alerta em pelo menos 3 dias.

5.4. Formas atípicas ou não usuais de dengue

A tabela 15 mostra que, dos 103 casos da amostra, 6 (5,8%) apresentaram formas não usuais de dengue, de acordo com o registro dos médicos acompanhantes dos pacientes, sendo que: 4 tiveram insuficiência renal aguda associada ao dengue; 3 apresentaram hepatite (2 deles com insuficiência hepática); 2 apresentaram insuficiência respiratória; 1 revelou miocardite; 1 mostrou insuficiência aórtica; e 3 tiveram manifestações neurológicas, tais como: desorientação, agitação, convulsão, sonolência e coma (mas não foram diagnosticadas neuropatias). Apenas 2 apresentaram uma doença associada (1 miocardite e 1 hepatite), e os demais apresentaram concomitantemente duas ou mais doenças.

A idade dos casos variou de 18 a 72 anos e a maioria necessitou de cuidados em unidade de terapia intensiva com um período de internação hospitalar de 9 a 35 dias, superior aos demais pacientes do total da amostra. Quatro casos evoluíram para cura e não foi verificado retorno hospitalar no registro dos prontuários. O caso de miocardite associada ao dengue foi transferido para hospital de referência para doenças cardio-respiratórias. O outro caso tratou-se de um paciente com história prévia de insuficiência cardíaca congestiva que apresentou simultaneamente insuficiência renal aguda, insuficiência respiratória, insuficiência aórtica, hepatite com insuficiência hepática, pancreatite, manifestações neurológicas e hemorrágicas, hemoconcentração, coagulopatia, trombocitopenia, infecção urinária e respiratória bacteriana secundária com choque séptico e óbito. Inclusive este foi o único óbito da amostra, contribuindo com uma letalidade de 0,97%, enquanto para as formas não usuais de dengue representou 16,6%.

Tabela 15. Formas não-usuais de dengue apresentados por 06 casos de uma amostra de 103 pacientes internados por formas graves de dengue em Fortaleza, 2003.

Sinais e sintomas	Nº de casos	Percentagem %
Insuficiência renal aguda	04	66,6
Insuficiência respiratória	02	33,3
Hepatite	03	50,0
Insuficiência Hepática	02	33,3
Insuficiência aórtica focal	01	16,6
Miocardite	01	16,6
Manifestações neurológicas (coma, convulsão e desorientação)	03	50,0

Total: 06 casos. Idade: 18 A 72 anos de idade. Período de internação dos casos: 09 a 35 dias

Através da tabela 16, observa-se que 5 (83,3%) dos pacientes com formas não usuais de dengue apresentaram plaquetopenia (plaquetas ≤ 100.000), hemoconcentração considerando o hematócrito maior ou igual a 10 e menor que 20 foi presente em 1(16,6%) e para o valor do hematócrito maior ou igual a 20 foi presente em 04 (66,6%), enquanto manifestações hemorrágicas foi observada em apenas 3 (50%) dos pacientes. Portanto os sinais de classificação de formas hemorrágicas de dengue, não foram presentes para todos os pacientes, apenas 3 (dados não mostrados), ou seja, 50% dos casos preencheram todos os critérios de FHD.

Tabela 16. Sinais para classificação de Febre Hemorrágica de Dengue (FHD) apresentado por 6 casos de formas não usuais de dengue em uma amostra de 103 casos internados por formas graves da doença em Fortaleza, 2003.

Sinais de FHD	Nº	%
Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$	05	83,3
Hematócrito ≥ 10 e < 20	01	16,6
Hematócrito ≥ 20	04	66,6
Manifestações hemorrágicas	03	50,0

6. DISCUSSÃO

Dengue é uma doença febril aguda, de variado espectro clínico que pode se apresentar como uma infecção inaparente, ou ainda nas formas denominadas de Dengue Clássica, Febre Hemorrágica da Dengue ou Síndrome do Choque da Dengue. A doença representa um sério problema de saúde pública em nível mundial, sendo a mais importante arbovirose que afeta o homem nos países tropicais, onde as condições ambientais favorecem o desenvolvimento e proliferação do vetor²².

Essa pesquisa consiste num estudo de 103 casos internados com formas graves de dengue. Os achados de maior predominância da dengue em adultos jovens e em adultos, neste estudo (n= 103), divergem dos encontrados na Tailândia em 1997, quando foi registrada a maior epidemia de dengue, bem como nos demais países do sudeste Asiático, onde a doença é mais incidente em crianças⁸². Enquanto na amostra apenas 3,88% dos casos tinham idade menor ou igual do que 10 anos (ressalte-se que não houve nenhum caso em menores de 1 ano de idade), em Laknow, na Índia, 21% eram menores de 10 anos e a idade mínima encontrada foi de 5 meses. Além disso, em Laknow, o espectro clínico foi similar em todas as faixas etárias; o mesmo foi observado em Irian Jaya, na Indonésia^{34 62}. Por outro lado, os resultados do presente estudo se aproximam de alguns achados dos países da América. A média de idade de 34 anos observada na amostra foi quase similar em Porto Rico⁹. Na epidemia de Cuba de 1997⁽³¹⁾, os casos de FHD e os óbitos ocorreram em maiores de 15 anos, e, a maioria dos pacientes deste estudo, a menor idade em relação a essas ocorrências foi de 15 anos.

No Brasil, os casos de FHD são mais relatados em adultos, mas na região do Amazonas aumentou a proporção dos casos severos de dengue em crianças, o que representa um alerta para o país devido à intensa e persistente circulação do vírus. Isso pode levar a uma situação parecida à do sudeste da Ásia, onde, por sinal, também já há indícios de mudança no perfil epidemiológico, com aumento de casos nas faixas de maior idade⁸². Nesse estudo também se verifica internação em crianças (3,38% em menores de 10 anos), apontando a necessidade de atenção a este grupo etário. Esta recomendação é feita por Siqueira JB et al⁸¹, pois se acredita que a incidência da doença em crianças deve ser superior aos registros existentes, em virtude de dificuldades de diagnosticar a doença neste

grupo etário. Pois, além da pouca experiência dos profissionais da área, o quadro clínico manifesta-se de forma atípica em crianças, particularmente em lactentes⁵⁹, portanto estes fatores podem ocasionar sub-notificação dos casos e conseqüentemente desconhecimento da situação real.

A distribuição por sexo na amostra (maior quantidade de mulheres do que de homens: 61,17% e 38,83% respectivamente) variou com uma redução dos percentuais em relação à amostra dos casos que realizaram acima de 6 plaquetometria, porém ainda mantendo-se mais elevada para o sexo feminino, assim como os dados epidemiológicos do estado do Ceará nos três últimos anos¹⁸. Em contraste com os achados deste estudo, na Indonésia não houve diferença importante na razão homem/mulher nos casos de FHD. Porém, quanto ao grau de gravidade, todas as crianças com grau IV, referentes ao estudo da Indonésia, eram do sexo masculino, mas aqui estamos nos referindo a doença em adulto. Também nos estudos em Delhi, Laknow e Polinésia Francesa, a doença incidiu mais nos homens^{33 34 83}. Além disso, também nas observações de 510 casos internados no hospital Zhan County na China, 66% dos pacientes foram homens⁸⁴, resultados opostos aos 61,17% de mulheres encontrado na amostra de casos internados nos três hospitais de Fortaleza. Dos países da América, em Cuba, tendo como referência um estudo sobre a epidemia de 1981, encontra-se alguma similaridade com os dados aqui analisados. Pois, verificou-se que os anticorpos DEN-1 e DEN-2 foram significativamente mais altos em mulheres adultas, com alto risco de casos severos e fatais para este grupo mais do que nos homens. Os dados de Cuba, colhidos em 1997, se aproximam dos casos da sub-amostra que realizaram maior número de exames supostamente mais graves, com discreto aumento para o sexo feminino: dos doze casos fatais e do total de casos de FD, 58,3% e 52%, respectivamente, eram do sexo feminino^{85 49 31 61}. Já em Porto Rico a situação é inversa, com pequeno aumento para o sexo masculino⁸⁶.

No Brasil a razão homem:mulher é 1,1:1; discretamente inferior a da amostra (1,5:1), porém quase similar à sub-amostra de vinte pacientes (1,2:1) as quais foram analisadas neste estudo. Portanto, a distribuição da dengue por sexo é variável e os dados disponíveis para o estudo não permitiram estabelecer relação entre as causas e a distribuição da doença por sexo; apenas observou-se que uma freqüência foi maior no sexo feminino. Apesar de a variável sexo ser citada como possível fator de risco para

desenvolvimento de formas graves de dengue, os resultados dos estudos são divergentes para as epidemias dos diversos locais e as explicações são insatisfatórias.

Manifestações de febre, hemorragia, trombocitopenia e aumento da permeabilidade capilar caracterizam FHD³⁹. O mecanismo do aumento da permeabilidade vascular e das manifestações hemorrágicas ocorridas na infecção da dengue ainda necessita de melhor esclarecimento^{76 87 88 89}. Manifestações hemorrágicas de sítios e graus variados são associadas à febre clássica da dengue e à febre hemorrágica da dengue, tais como: púrpura, petéquias, epistaxe, gengivorragia, metrorragia, hematúria, sangramento intracraniano e hemorragia gastrointestinal (essa última, quando massiva, pode resultar em choque com evolução fatal)⁴⁷. No total dos casos desse estudo, as manifestações hemorrágicas apresentadas são também de graus variados e coincidem com descrições da literatura: petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, hemorragia conjuntival, hematúria, melena e hematoquêsia. Apenas três casos tiveram a prova do laço como única manifestação hemorrágica, em virtude de este exame ter sido sub-utilizado, uma vez que apenas 43,7% dos pacientes realizaram a prova (dados não mostrados). Apesar das controvérsias sobre a sensibilidade do teste, em Bangkok, a prova do laço foi positiva em 81% dos pacientes com febre da dengue e em 85% dos pacientes com febre hemorrágica da dengue³⁸, e na Indonésia ele foi positivo em 100% dos casos para ambas as formas. Em outros estudos, a positividade do teste também foi de 100%, como em Porto Rico e Indonésia. No Camboja, 96,5% dos pacientes com FHD tiveram prova do laço positiva^{89 9}²⁹, e em um estudo na China, a manifestação hemorrágica mais freqüente (66,9%) foi prova do laço positiva⁸³. Os diferentes resultados da prova do laço podem ser atribuídos às diferentes técnicas utilizadas e é importante ressaltar que o resultado positivo não é patognomônico de dengue, pois o teste pode ser positivo em febres hemorrágicas de outras etiologias. Ainda assim, o Ministério da Saúde orienta seu uso para triagem dos casos graves de dengue, pois, havendo teste positivo, é considerada a manifestação hemorrágica. Dessa forma, é possível orientar a conduta de tratamento, visto que a prevenção de hemorragia está relacionada ao reconhecimento precoce do choque e à imediata correção do status circulatório^{40 90}.

Ainda sobre manifestações hemorrágicas, chama atenção o fato que 5,83% dos indivíduos apresentaram manifestações hemorrágicas no primeiro dia da doença. Neste

estudo, a primeira manifestação hemorrágica torna-se mais freqüente do 4º e 7º dia. Em outros relatos, a primeira manifestação hemorrágica ocorre mais precocemente, em torno do 3º ao 4º dia de evolução da doença^{29 22}. Observe-se que, nesse estudo, a partir do 10º dia nenhum paciente apresentou qualquer sangramento como primeira manifestação hemorrágica.

Na sub-amostra (n= 20) deste estudo, verifica-se que os doentes realizam o primeiro exame para contagem de plaquetas (plaquetometria) por volta do 3º e 4º dias, considerando o dia do início dos sintomas como o 1º dia de evolução da doença. A partir do dia em que é realizado o primeiro exame há queda progressiva das plaquetas, chegando a níveis mais baixos por volta do 4º ao 9º dia, especialmente do 5º ao 8º dia de evolução da doença (final da fase aguda e início da convalesça). O número de plaquetas retorna ao normal após o 10º dia, mas esse padrão não é mantido para todos os casos, podendo ser observado valores baixos (13.000/mm³) ainda por volta do 9º dia. Esses resultados se assemelham aos encontrados por outros autores no que se refere à contagem de plaquetas consistentemente baixa na primeira semana e/ou uma média em dias do início da diminuição das plaquetas⁶⁶, mas diferem no retorno ao normal, que ocorreria, de acordo com esses outros estudos, em cerca de 8 a 9 dias^{74 9 83 56}. Os resultado divergentes sugerem que pacientes dessa amostra tiveram curso prolongado da doença, provavelmente porque iniciaram tratamento tardio, visto que alguns realizaram o primeiro exame até no 6º ou 7º dia de evolução, e alguns até no 12º dia. A maioria dos pacientes são internados por volta do 5º ao 8º dia do início dos sintomas (dados não mostrados). Outra possibilidade é que os doentes que apresentaram plaquetopenia neste período tardio evoluíram de forma mais grave.

Considerando o critério do Ministério da Saúde para trombocitopenia (redução da contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³), todos os pacientes da sub-amostra apresentaram trombocitopenia, assim como todos os casos dos estudos de formas hemorrágicas que são classificados conforme a padronização da OMS. Saliente-se que, trombocitopenia foi observada em 85% dos casos de febre do dengue e em 100% dos classificados como FHD em um estudo na Indonésia⁹⁰, mostrando mais uma vez que trombocitopenia é comum tanto em FD quanto em FHD. Isso demonstra que esse indicador falha em diferenciar FD de FHD, assim como de outras doenças febris às quais são

associadas moderada trombocitopenia³⁹. Quanto ao baixo valor mínimo da contagem de plaquetas encontrado na sub-amostra (13.000/mm³), este se aproxima aos achados de outros autores^{91 35 33}, e diverge do valor mínimo da contagem de 46.000/mm³ verificado em um estudo no Camboja, cujo valor foi superior a esses achados²⁹. Os pacientes que compõem esta sub-amostra não foram classificados por nenhum critério convencionalmente preconizado quanto à forma de dengue, sendo considerados casos graves de dengue por apresentarem sinais e/ou sintomas de gravidade da doença que justificaram a internação.

Os pacientes internados por dengue da sub-amostra apresentaram trombocitopenia de grau variado, com contagem de plaquetas bem diminuída na fase aguda, podem ser considerados graves e também não revelou relação entre ocorrência de sangramento por dia de evolução da doença e contagem de plaquetas. Os nossos dados são compatíveis com os achados de outros autores. Para Krishnamurti et al, entre os critérios de classificação das formas graves de dengue (FHD/SCD), estão trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm³) e manifestações hemorrágicas, porém observaram que para o grau de sangramento definido no seu estudo não houve associação com a contagem de plaquetas, outro achado é que ocorreu diminuição da contagem de plaquetas na fase aguda, coincidindo com maior severidade da doença³⁸. Mitrakul et al.⁷⁴, também verificaram que trombocitopenia foi comum para os casos estudados e provavelmente esta não foi a maior causa de sangramento. Um outro estudo na Índia não mostrou significância entre contagem de plaquetas e hemorragia severa em crianças com FHD⁷⁵. Lume et al.⁸⁶ sugerem que o fator de risco para hemorragia é choque prolongado com hematócrito abaixo do normal durante o período do choque, além de outros fatores associados: hipotensão, encefalopatia, falência de órgãos, glicemia e coagulação anormal⁹⁰.

Apesar dos achados expostos acima, existem opiniões divergentes. Phuong et al. atribuem que a trombocitopenia foi provavelmente um dos maiores determinantes de sangramento de mucosas e pele; os autores relatam ainda que sangramento de mucosas revelou-se mais alto em FD do que em FHD, mas petéquias foram mais comuns em FHD³⁹.

Para a relação entre sangramento e contagem de plaquetas, apresentada pelos pacientes no 5º, 6º e 7º dia de evolução da doença, neste estudo observa-se que a ausência de sangramento foi maior do que a presença de sangramento. Em uma única oportunidade, no 7º dia, observa-se uma significância marginal ($p = 0,064$) entre sangramento e contagem de plaquetas. Em outro estudo, o desenvolvimento de manifestações hemorrágicas ocorreu do 3º ao 5º dia do início dos sintomas e a mais baixa contagem de plaquetas se deu entre o 3º e o 7º dia³⁷, dando a entender que os dois sinais não são concomitantes quanto ao dia do surgimento.

O valor do hematócrito foi o único parâmetro para análise de hemoconcentração, neste estudo, pois foi o mais disponibilizado nos prontuários dos pacientes, no entanto apenas 16 pacientes compuseram a sub-amostra, pelo fato de terem realizado pelo menos 6 exames. Os demais exames existiam em número insuficiente, seja pelas dificuldades operacionais, seja pela apresentação clínica dos casos, que não justificou a solicitação dos exames (já que a norma do Ministério da Saúde é que a solicitação desses exames seja orientada pela evolução do caso). As considerações de Pluog et al.³⁹ são de que a hemoconcentração é medida pelo aumento do hematócrito, efusão pleural ou ascite. Porém, com as dificuldades de operacionalização dos exames (Radiografia e ultrassonografia) para detecção do extravasamento capilar, a única medida disponível é o hematócrito seriado. Em favor da realização desses exames, cita-se um estudo no Rio de Janeiro que submeteu 38 casos confirmados de dengue a ultrassonografia de abdômen e mostrou a importância do exame na identificação precoce de gravidade e complicações da doença, sendo detectado líquido livre na cavidade abdominal e/ou pélvica em 31,6% dos casos⁹². Isso demonstra que, na medida que mais exames preditores de hemoconcentração são realizados, aumenta a probabilidade de detecção precoce dos sinais de extravasamento capilar.

Os primeiros exames dos pacientes da sub-amostra em estudo foram realizados por volta do 4º ao 5º dia e a média do valor do hematócrito esteve mais elevada do 3º ao 6º dia de evolução da doença, com valor máximo variando de 35,0% a 49, 1%. Esse resultado tem similaridade com os dias e o valor do hematócrito verificado por outros autores, sendo que em Bangkok o valor do hematócrito variou de 46% a 51% do 3º ao 5º dia^{56 74}. Na amostra do presente estudo, observou-se declínio nos dias posteriores, tendendo aos

valores que parecem ser normais para os pacientes por volta do 10º dia. O valor do hematócrito apresenta instabilidade durante o curso da doença, o que já significa uma anormalidade. Para Aggarwal e outros a hemoconcentração (medida pelo hematócrito) é um bom preditor para indicação e monitoramento da administração de líquidos se o hematócrito anterior à doença é conhecido³⁵. O valor máximo do hematócrito (49,1%) e o valor máximo da média (45,5%), encontrado na amostra de 16 casos de dengue com idade de 15 a 74 anos, está em conformidade com o parâmetro de hemoconcentração do Ministério da Saúde para todas as idades e ambos os sexos. Mas para os indivíduos da amostra apenas 25% atingiram esse valor máximo da média. No entanto, se houver uma distribuição por sexo, esse percentual tende a elevar-se, visto que o parâmetro para mulher é $\geq 40\%$ e para crianças $\geq 38\%$.

Em nossos achados a média do valor do hematócrito variou de um mínimo de 30,3% ao máximo de 45,5%, inferior a média do hematócrito num estudo em adultos em Delhi (51,2%). Resultados de estudos em crianças também apresentam divergências no valor do hematócrito^{9 29}. Considerando o outro critério preconizado para hemoconcentração, de um aumento de 20% no valor basal na admissão ou queda de 20% após tratamento, apenas 31,2% dos casos da amostra (n = 16) atingiram este perfil. Este resultado está próximo do encontrado em Tainwan, onde o hematócrito $\geq 20\%$ foi presente em 5 pacientes (38,5%)³⁷. Já em Porto Rico e na Tailândia este aumento de 20% foi em 59,5% e 64,5%, respectivamente^{9 91}, enquanto em outro estudo na Índia, cuja maioria dos pacientes era de adultos jovens, não houve mudança significativa no valor do hematócrito³³

83

Verifica-se que esses resultados citados acima referem-se a casos com forma hemorrágica que têm como critério de classificação a hemoconcentração, e mesmo assim o percentual de 20% não foi observado em 100% dos casos. Em outra sub-amostra deste estudo, do 5º ao 9º dia de evolução da doença, observa-se que para os pacientes com aumento do hematócrito tanto de 10% quanto de 5%, o maior aumento ocorre principalmente no 7º dia. Portanto, existem limitações na avaliação da hemoconcentração pelos critérios vigentes, motivo pelo qual o comitê técnico assessor em dengue no Brasil sugere que seja considerado o percentual de 10%, por esse valor ter boa especificidade. Este critério é diferente do aumento de 20% em qualquer tempo.

Os estudos apresentam resultados bastante variados no valor do hematócrito. Isso mostra a importância dada por alguns autores em estimar o ponto de corte do hematócrito na população, para o diagnóstico de dengue, como feito em um estudo de Delhi, que considerou 36,3% para diagnóstico de FHD, e em uma análise de doadores de sangue no hemocentro de Natal no Brasil^{75 39 93}. Esta sugestão pode ser adotada para outras localidades, inclusive para o Ceará.

Neste estudo, 12,62% dos doentes apresentaram sinais de alerta (hipotensão arterial/postural e/ou desmaio e/ou lipotímia, síncope e/ou tontura e/ou taquicardia reflexa) logo que a doença se iniciou, e do 5º ao 7º dia, os referidos sinais e sintomas foram mais frequentes do que em qualquer período ao longo da evolução da doença. Mas, a partir do 3º dia verifica-se uma ascensão do primeiro sinal e/ou sintoma, com declínio do 8º dia em diante, coincidindo com o período de choque de outros relatos⁽²²⁾. Eles ainda estão presentes do 9º ao 11º dia, sugerindo que os pacientes que ainda apresentaram estes sinais e sintomas nestes dias evoluíram de forma mais grave ou iniciaram tratamento tardio. Mas do 12º dia em diante a frequência destes é 0%.

Na literatura são descritos formas atípicas ou não-usuais de dengue, ou seja, formas mais raras da doença que apresentam quadro de maior severidade e conseqüentemente maior letalidade^{41 45 46 47 94 95}. Essas formas foram também observadas em 5,8% dos casos da amostra (n= 103). As doenças concomitantes em ordem decrescente de ocorrência foram: insuficiência renal aguda, necessitando hemodiálise; hepatites, com insuficiência hepática; insuficiência respiratória; miocardite; insuficiência aórtica; infecções bacterianas secundárias. Alguns pacientes apresentaram simultaneamente mais de uma dessas complicações, fato que é também observado em outros estudos^{47 96}. Apesar do registro de manifestações neurológicas apresentadas por alguns pacientes, já referidas por casos de neuropatias em estados do Brasil^{43 44}, inclusive no Ceará, não foram constatados casos desta doença associada na amostra.

Somente metade dos casos com formas não usuais da dengue, pôde ser classificada como forma hemorrágica, mostrando que a gravidade da doença não se dá tão somente nessa forma, apesar de ela ser mais incidente. A evidência da severidade da dengue para estes casos associados a outras doenças pode ser demonstrada pela necessidade de

cuidados em unidade de terapia intensiva, maior período de internação de 9 a 35 dias (dados não mostrados) em relação aos demais e pelo único óbito ocorrido no total de casos, representando uma letalidade de apenas 0,97% na amostra. Porém, essa letalidade é muito alta (16,6%) entre os pacientes com formas não usuais de dengue, em comparação às taxas do Estado e de Fortaleza no ano em análise (2003): 6,8% e 5,5%, respectivamente.

A letalidade para os pacientes desta amostra está de acordo com a meta de 1% do PNCD, mas é bem inferior à de Fortaleza no ano de 2003, o que torna evidente que os óbitos ocorridos nesse período foram em outros hospitais menos qualificados para o manejo dos casos; ou ainda, como sugerido por outros autores, os doentes são admitidos já em estado de choque, muitas vezes irreversível, o que contribui para o aumento da letalidade^{22 35 40}. Esses resultados mostram a necessidade do reconhecimento precoce dos sinais de gravidade do dengue e a importância da tomada imediata de condutas em todos os níveis da atenção à saúde para redução da letalidade, uma vez que os pacientes atendidos nos hospitais do estudo que são referência para dengue, apesar de alguns terem sido internados num período tardio, foram assistidos adequadamente e curados.

A resposta imunológica secundária através da detecção de IgG no soro dos pacientes não apresentou relação com trombocitopenia. A IgG esteve presente em apenas 27,7% dos casos, indicando que a resposta secundária foi inferior à primária na amostra de pacientes que realizaram a sorologia. Os valores do hematócrito para IgG presente ou ausente são quase similares. Portanto, não se observou relação entre essas variáveis, e a resposta secundária ocorreu em apenas 18% dos casos.

Ressalte-se que, entre resposta imunológica secundária ao vírus da dengue e hemorragia e/ou sinais de alerta para os pacientes que hemoconcentraram observa-se uma relação significativa. A análise dessas relações não é encontrada na literatura, visto que trombocitopenia, hemoconcentração e hemorragia são critérios para classificação das formas hemorrágicas e os estudos contemplam aos casos classificados. Mas está implícito que, uma vez ocorrendo relação entre resposta imunológica secundária e formas hemorrágicas, estas variáveis estão relacionadas. Entretanto, os resultados dos estudos são controversos^{57 60 61 62 63 90}, pois, apesar de resposta imunológica secundária ao vírus da dengue ser considerado o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de formas

graves de dengue, há uma lacuna para a ocorrência dos casos graves em infecções primárias^{96 97}, tal como os nossos achados.

As teorias da virulência viral, da coexistência de vírus, coexistência de vírus com parasitas, infecção seqüencial e integral tentam explicar a patogênese das formas graves de dengue. E apesar dessa última ser totalizadora, evidenciando o papel da organização social no espaço, os conhecimentos epidemiológicos e biológicos não são capazes de prever sob bases científicas firmes qual a teoria que referencia a ocorrência das formas hemorrágicas de dengue¹⁰.

O pressuposto mais importante da validade destes dados é que, a ocorrência de sinais e sintomas indicativos de gravidade são registrados quando estão presentes e não são registrados quando estão ausentes.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distribuição dos casos de dengue por idade variou de 01 a 88 anos com uma média de 34 anos de idade, com maior incidência no adulto e adulto jovem, mas verifica-se internação de crianças maiores de um ano, mostrando a necessidade de atenção a este grupo. O sexo mais acometido foi o feminino.

Foi observada a frequência da primeira manifestação hemorrágica já no 1º dia do início dos sintomas e a maior frequência ocorreu 4º e 7º dia de evolução da doença. A partir do 10º dia nenhum paciente apresentou primeira manifestação hemorrágica.

Baixa contagem de plaquetas (inferior a $100.000/\text{mm}^3$) foi comum para todos os pacientes da sub-amostra, atingindo valores mínimos do 5º ao 8º dia, e normalização após o 10º dia. Não foi observada relação entre baixa contagem de plaquetas e manifestações hemorrágicas; mostrando que estes marcadores de gravidade podem se apresentar de forma independente para os pacientes estudados.

O valor do hematócrito foi instável para os pacientes estudados demonstrando uma anormalidade, mas poucos apresentaram valores nos padrões preconizados pelo ministério da saúde para hemoconcentração. A média do hematócrito foi mais alta por volta do 3º ao 6º dia de evolução da doença.

Os dados disponíveis oportunizaram a identificação de 06 casos de formas atípicas ou não usuais de dengue, onde as doenças concomitantes foram: insuficiência renal aguda, hepatite e insuficiência hepática, insuficiência respiratória, insuficiência aórtica e miocardite. Estes provavelmente foram os casos mais graves, com a ocorrência de um óbito.

Resposta secundária ao vírus da dengue não manteve relação com baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), e aumento do hematócrito (hemoconcentração), mas foi significativa para os pacientes que apresentaram hemorragia e/ou sinais de alerta em pelo

menos três dias que hemoconcentraram. Resposta imunológica primária foi mais presente para estes casos de formas graves de dengue do que resposta secundária.

A importância deste estudo consiste numa primeira descrição dos dados disponíveis no ano de 2003, quando Fortaleza registrou o maior número de casos graves de todas epidemias ocorridas. Entretanto, consideramos de suma importância a realização de estudos de dados primários, com o objetivo de conhecer os aspectos clínicos e epidemiológicos, e identificar as mudanças no perfil da doença e orientar as condutas, já que a dengue tem amplo espectro clínico.

Finalmente, enfatize-se que é preciso aprimorar a atenção ao doente (sabendo-se reconhecer precocemente os sinais de gravidade de dengue e orientando-se o monitoramento adequado dos casos), a oferta e o acesso aos serviços de saúde em conformidade com os princípios da equidade, integralidade e universalidade. É, sobretudo é preciso promover a divulgação e compreensão dos macrofatores relacionados à doença por parte dos diversos setores da sociedade, conclamando ao compromisso político das autoridades públicas, indispensáveis para o enfrentamento das epidemias, já que epidemias de dengue são geralmente cíclicas na natureza e acarretam sérios problemas às populações dos países subdesenvolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Dengue hemorrágica**. São Paulo: Livraria Santos Editorial, 2001.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Dengue - instruções para pessoal de combate ao vetor - manual de normas técnicas**. Brasília, 2001.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de dengue - vigilância epidemiológica e atenção ao doente**. 2 ed. Brasília, 1996.
4. KUBRESKI, T. *et al.* (1977) Clinical e laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type I infections with hemorrhagic manifestation in Figi. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. USA, vol. 26, p. 775-783, jan 1977.
5. HUDSON, S.M. *et.al.* Dengue e a febre hemorrágica do dengue: Slides para profissionais de Assitência médica. [www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dvbid.htm\(slides\)](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dvbid.htm(slides)).
6. GIBBONS, R.V.; VANGTIN, D. Dengue: an ascalating problem. **Brazilian Medicine Journal**, n. 324, p. 1563-1566, 2002.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Strengthening implementation of the global strategy for dengue fever and dengue haemorrhagic fever, prevencion and control - report of the infomal consultation**. Geneva, 18-20 october ,1999.

8. RIGAU-PEREZ, J.G. *et al.* Dengue and haemorrhagic fever. **Lancet**. n. 352, p. 971-977, de 1998.
9. RIGAU-PEREZ, J. G. Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991. **Revista Panamericana Salud Pública**. Porto Rico, vol. 5, n. 1, p. 381-388, de 1997.
10. TEIXEIRA, M.G.; BARRETO M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**. Salvador, vol. 4, n. 8, p. 5-33, out/dez de 1999.
11. HALSTEAD, S. B. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: GUBBER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. USA: CAB internacional, 1997. 23-43.
12. ROCCO, I. M.; KAVAKAMA, B. B.; SANTOS, C. L. S. Primeiro isolamento de dengue 3 no Brasil de um caso importado. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 43, n. 1, p.55-57, jan./fev. 2001.
13. FUNASA, **Dengue: Situação Epidemiológica no Brasil, 2003**. Disponível em: <www.funasa.gov.br>. Acesso em: 11/10/2004.
14. TIMBÓ, M. G. M. **A epidemia de Dengue no Ceará** –agosto de 1986 a dezembro de 1989. Monografia-Universidade Federal do Ceará, Fortaleza 1990.
15. CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Informe semanal dengue**. Janeiro de 1995. p.1-5

16. VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soropidemiológico aleatório. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, vol. 32 n. 5, p.11. 1998. Disponível em <http://www.scielo.Br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50034-89101998000500007>. Acesso em: 28 fev. 2002.
17. CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Informe semanal dengue**. Janeiro de 2004. p.1-23.
18. CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Informe semanal dengue**. Junho de 2005. p.1-10.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Programa nacional de controle da dengue**. Brasília: 2002.
20. CEARÁ. Secretaria de Saúde. Coordenadoria de Políticas em Saúde. Núcleo de Epidemiologia. Alerta Dengue. **Nota técnica**. Fortaleza, 27/01/ 2005.
21. CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Informe semanl de dengue**. Abril de 2005.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, vol. I, 2002.
23. VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Inquérito soro-epidemiológico na ilha de São Luiz durante epidemia de dengue no Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, vol. 32, n. 2, p. 171-179, mar/abr 1999.

24. DIAS, M.; DIAS, A. M. C.; FIGUEIREDO, L. T. M. O dengue em Niterói. Inquérito sorológico em escolares. **Revista de Medicina Tropical**, vol. 24, n. 12, p.116-117, set.1991.
25. KOURI, G.; GUSMAN M. G.; BRAVO, J. Hemorrágia dengue in Cuba: history of an epidemia. **Bulletin of PAHO**. Havana-Cuba, vol.20, n. 1, p.24-30, 1986.
26. RODRIGUES, E. M. S. *et al.* Epidemiologia da infecção pela dengue em Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, vol. 36, n. 2, p.160-165, 2002.
27. KUNO, G. Review of the factors modulating dengue transmission. **Epidemiologic Reviews**. USA, vol. 17, n. 2, p.321-335, 1995.
28. SERUFO J. C. *et al.* Dengue: uma nova abordagem **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v.33, n. 5, p.www.scielo.br set/out. 2000.
29. RATHAVUTH, H. *et al.* Fever in Cambodia is caused by dengue viruses: evidence for transmission of all four serotypes. **Southeast Asian J Tropical Medicine Publication Health**, vol. 28, n. 1, p. 120-125, mar 1997.
30. ROTHMAN A. L. Dengue: defining protective versus pathologic fever immunity. **Review Series**. USA, vol.113, n. 7, p. 946-951, April 2004.
31. GUSMAN, M. G. *et al.* Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. **International Journal of Infectious Diseases**. Cuba, vol. 3, n. 3, p. 130135, Spring 1999.

32. AIKAT B. K.; KNAR, N. R.; BANERGEE, G. Hemorrhagic fever in Calcutta area. **Ind. Journal Medicine Research**, Vol. 52, n. 7, p. 660-675, July 1964.
33. ANURADHA, S. *et al.* The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. **Southeast Asian Journal Tropical Medicine Públic Healt.** Asian, vol.29, n.3, p. 503-506, Sep 2003.
34. AGARWAL, R. *et al.* A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucman, India. **Southeast Asian Journal Tropical Medicine Públic Healt.** Asian, vol. 30, n. 4, p. 735-740, Dec. 1999.
35. AGARWAL, A. *et al.* An epidemia of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. **Indian Pediátrica.** India, vol. 35, p. 727-732, 1998.
36. DEPORIS X. *et al.* Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97-description and anlysis in a prospective study. **Tropical Medicine and International healt.** Cuba, vol.3, n.II, p.859-895, Nov. 1998.
37. LAI, P-C. *et al.* Characteristics of a dengue hemorrhagic fever outbreak in 2001 in Kashsiung. **Journal Microbiology Immunology Infection.** USA, vol. 37, p. 266270, 2004.
38. KRISHNAMURTI, C. *et al.* Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. **American Journal Medicine Hygiene.** USA, vol. 65, n. 6, p. 840-847, 2001.

39. PHUONG, C. X. T. *et al.* Clinical diagnosis and assessment of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**. USA, vol. 70, n. 2, p. 172-179, 2004.
40. BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília: 2002.
41. CAM, B. V. *et al.* Prospective case-control study of encephalopathy in children with dengue hemorrhagic fever. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**. USA, vol. 65, n. 6, p. 848-851, Dec. 2001.
42. VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Involvement of the central nervous system in dengue fever: three serologically confirmed cases from Fortaleza, Ceará, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 40, n. 1, p. 35-40, jan./fev. 1998.
43. SANTOS, C. L. S. *et al.* Molecular characterization of dengue viruses type 1 and 2 isolated from a concurrent human infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 45, n. 1 jan./fev. 2003. Disponível em <<http://www.sielo.br>>. Acesso em: 18/01/05.
44. LEÃO, R. N. Q. *et al.* Isolamento de dengue 2 de paciente com comprometimento do sistema nervoso central (mielite transversa). **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**. Uberaba MG, vol. 35, n. 4, p. 401-404, jul./ago. 2002.

45. SOUSA L. J. *et al.* Hepatitis in dengue shock syndrome. **Brasilian Journal of Infections diseases**. Salvador, vol. 6, n. 6, dec. 2004. Disponível em <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 16/01/05.
46. SOUSA, L. J. *et al.* Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1585 cases. **Brasilian Journal of Infections diseases**. Salvador, v. 2, n. 2, Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 19/01/05.
47. GEORGE, R.; LUM, L. S. C. Clinical spectrum of dengue infection. In: GLUBER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. Cab International, New York, 1997. p. 89-112.
48. ROSEN, L. The emperor's new clothes revisited, or Reflections on the pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. **American journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol. 26, p. 337-342, 1977.
49. KOURI, G. P. *et al.* **Dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuba epidemic, 1991**. Bulletin World Health organization, 1989. p. 375-380.
50. THEIN, S. *et al.* Risk factors in dengue shock syndrome. **American journal of Tropical Medicine and Hygiene**. Vol. 56, n. 5, p. 566-572, May 1997.
51. GRAHAM, R. R. *et al.* A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies in 1995-1996. **American journal of Tropical Medicine and Hygiene**. USA, vol. 61, n. 3, p. 412-419, 1999.

52. LORONO-PINO, M. A. *et al.* Common occurrence of concurrent infestions by multiple dengue virus serotypes. **American journal of Tropical Medicine and Hygiene**. USA, vol. 61, n. 5, p. 725-730, 1999.
53. ROCCO, I. M.; BARBOSA, M. L.; KERONMOT, E. H. N. Simultaneous infection with dengue 1 and 2 in Brazilian patients. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 40, n. 3, p. 151-154, mai./jun. 1998.
54. MIAGOSTOVICH, M. P. *et al.* Molecular typing of dengue vírus type in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 45, n. 1, jan./fev. 2003. Disponível em: <<http://www.sielo.br>>. Acesso em: 18/01/05.
55. HALSTEAD, S. B. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. VI. Hypothesis and discussion. **Yale Journal of Biology and medicine**. USA, vol. 42, p. 350-362, april 1970.
56. HALSTEAD, S. B. Dengue haemorrhagic fever, a public health problem and a field for research. **Bulletin of the word Health organization**. Vol. 58, n. 1, p. 1-21, 1980.
57. HALSTEAD, S. B. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infections deasese. **American journal epidemiology**. USA, vol. 14, n. 5, p. 632-648, 1981
58. KLIKS, S. *et al.* Evidence that maternal dengue antibodies are important in the developement of dngue haemorrhagic fever in infants. **American Journal of Tropical Medicina and Hygiene**. USA, vol.38, n. 2, 1988.

59. MOURÃO, M. P. G. *et al.* Febre hemorrágica do dengue em lactentes: relato de dois casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, vol. 37, n. 2, mar 2004. Disponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 18/01/05.
60. ERAM S. *et al.* Epidemic dengue hemorrhagic fever in rural Indonésia. II. Clinical studies. **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 28, p. 711-6, 1979.
61. SANGKAWIBHA, N. *et al.* Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiological study in Rayong, Thailand. **American Journal Epedemiology**. USA, vol. 120, n. 5, p. 653-659, 1984.
62. BURKE, D. S. *et al.* A prospective study of dengue infections in Bangkok. **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 38, n.1, p. 172-80, 1988
63. RAHMAN, M. *et al.* First outbreak of dengue hemorrhagic fever, Bangladesh. **Emerging infectious Diseases**. Thailand, vol.8, n.7, p. 738-740, 2002.
64. KOURI, G. P.; GUSMAN, M. G.; BRAVO. J. R. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 2. An integral analysis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. Cuba, vol. 81, p. 821-823, 1987
65. BRAVO, J. R.; GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. P. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? In: Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever / dengue shok syndrome. **Transcriptions of the Royal Society of Tropical Medicine and Higiene**. Cuba, vol. 81, 816-820, 1987.

66. HALSTEAD, S. B. *et al.* Haiti: absence of dengue hemorrhagic fever despite hyperendemic dengue virus transmission. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 65, n. 3, p. 180-183, Sep 2001.
67. ANTO, S. *et al.* Nutritional Status of Dengue Haemorrhagic Fever in Children. **Paediatrica Indonesiana.** Indonesia, vol. 23, p. 15-24, jan / feb 1983.
68. THYSIAKORN, U.; NIMMANNITA, S. Nutricional of children with dengue haemorrhagic fever. **Clinical Infectious**, vol. 16, p. 295-297, 1993.
69. SIQUEIRA J. B. *et al.* Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pathern analysis and risk factores assesament. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 71, n. 5, p. 646-651, 2004.
70. GUZMAN, M. G.; VASQUEZ, Z. L. S. Apuntes sobre el diagnostico de laboratorio Del virus dengue. **Revista Cubana de Medicina Tropical.** Habana, vol. 54, n. 3, p. 180-188, 2002.
71. MAUÉS, F. C. J.; RODRIGUES, S. G.; NUNES, M. R. T. Estudo comparativo dos resultados obtidos pelos métodos de imunocromatografia e o Elisa para detecção de anticorpos IgM e IgG anti-virus dengue. **RBAC.** vol. 35, n. 1, p. 5-9, 2003.
72. SHU, P-Y.; HUANG, J-H.. Current Advances in Dengue Diagnosis. **Clinical and diagnostic laboratory immunology.** USA, vol. 11, n. 4, p. 642-650, jul 2004.

73. INNIS, B. L. Antibody responses to dengue virus infection. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. New York: Cab International, 1997. p. 221-243.
74. MITRAKUL, C. *et al.* Hemostatic and platelet Kinetic studies in dengue hemorrhagic fever **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 26 n. 5, p. 975-983, 1997.
75. GAMBER, S. *et al.* Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever- A Resppraisal. **Indian Padiatrics**. India,; 38: 477-481, 2001.
76. HUAN-YAO, L. *et al.* Immunipathogenesis of Dengue Vírus Infection. **Journal Biomed Science**. Taiwan, vol. 8, p. 377-388, april 2001
78. KRISHNAMURTI, C. *et al.* Platelet adherion to dengue-2 virus-infected endo the list cells. **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 66, n. 4, p. 435-441, 2002.
79. SEIGO, A. El dengue como problema de salud pública. **Arch Argentina Pediatric**. Argentina, vol. 99, n.6, p. 510-521, 2001.
80. LENZI, M. F.; COURA, L. C. Prevenção da dengue: informação em foco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, vol. 37, n. 4, [http:www.scielo.br](http://www.scielo.br), acesso: 3/2/2005, jul/ago 2004.

81. SIQUEIRA, J. B. *et al.* Dengue and Dengue Hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. **Emergence Infection Disease.** USA, vol. 11, n. 1, p. 48-53, jan 2005.
82. CHARCONSOOK, O. *et al.* Changing epidemiology of dengue hemorrhagic fever in. **Epidemiology infection.** Thailand, vol. 122, p. 161-166, 1999.
83. CHUNGE, E. *et al.* Dengue 1 epidemic in French polynesia, 1988-1989: Surveillance and clinical, epidemiologic, virological and serological findings in 1752 documented clinical cases. **Transactions of the Royal society of tropical Medicine and Hygiene.** French polynesia, vol. 86, p.193-197, 1992
- 84.. QUI, F. X. *et al.* Dengue in China: a clinical review. **Bulletin of the World Health Organization,** vol. 71, n. 3/4, p. 349-359, 1993.
85. GUZMAN, M. G. *et al.* Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981. A retrospective seroepidemiologic study. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 42, p. 179-184, 1990.
86. RODRIGUEZ-FIGUERIA, L. *et al.* Risk. Factors for dengue infections during an outbreak in Ponce, Puerto Rico in 1991. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 52, n. 6, p. 496-502, jun 1995.
87. CHATUVERDI, U. C. *et al.* Cytotoxic factor-autoantibodies: possible role in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **FEMS-Immunology and Medical Microbiology.** India, , vol. 30, p. 181-186, 2001.

88. BRAGA, E. L. A. *et al.* Detection of circulant tumor necrosis factor- μ , soluble tumor necrosis p75 and interferon- γ in Brazilian patients with dengue hemorrhagic fever. **Memórias do Osvaldo Cruz.** São Paulo, fev. 2001. Disponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 16/01/05.
89. CHATUVEDI, U. C. *et al.* Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. **FEMS-Imunology and Medical Microbiology.** Inglaterra, vol. 28, p.183-187, march 2000.
90. RICHARDS, A. L. *et al.* The first reported outbreak of dengue hemorrhagic fever in Irian Jaya, Indonesia. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 57, n.1, p. 49-55, jul 1997.
91. LUM, L. C. S. *et al.* Risk factors for hemorrhagic in severe dengue infections. **The Journal of Pediatrics.** Malaysia, vol. 140, n.5, p. 629-631, may 2002.
92. WITAYATHAWORNWONG, P. Dengue hemorrhagic fever in infancy at Patchabun Hospital, Thailand. **Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health.** Asian, vol. 32, n. 3, p. 481-487, sept 2001.
93. VABO, K. A. *et al.* Achados ultrassonográficos abdominais em pacientes com dengue. **Radiol Brás S. Paulo,** vol. 37, n. 3, mai/jun 2004. Disponível em: <<http://wwwwww.sielo.br>> acesso em: 03/02/05.

94. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde/CENEPI/CGVEP. Justificativa para alterações de critérios de classificação de caso de febre hemorrágica do dengue. **Oficina para definição de critérios de classificação de caso de febre hemorrágica do dengue.** (Trabalho não publicado).

95. DIAZ, S. D. V.; MARTINEZ, M. P.; SAENT-FELIX, F. G. Hepatites reativa por vírus Del dengue hemorrágico. **Revista Cubana Medicina Tropical.** Habana, vol. 53, n. 1, enc/abr 2001. Disponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 03/02/05.

96. VELOSO, H. H. *et al.* Acute atrial fibrilacion during dengue hemorrhagic fever. **Brazilian Journal Infection Disease.** Salvador, vol. 7, n. 6, dez 2001. Diponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 03/02/05.

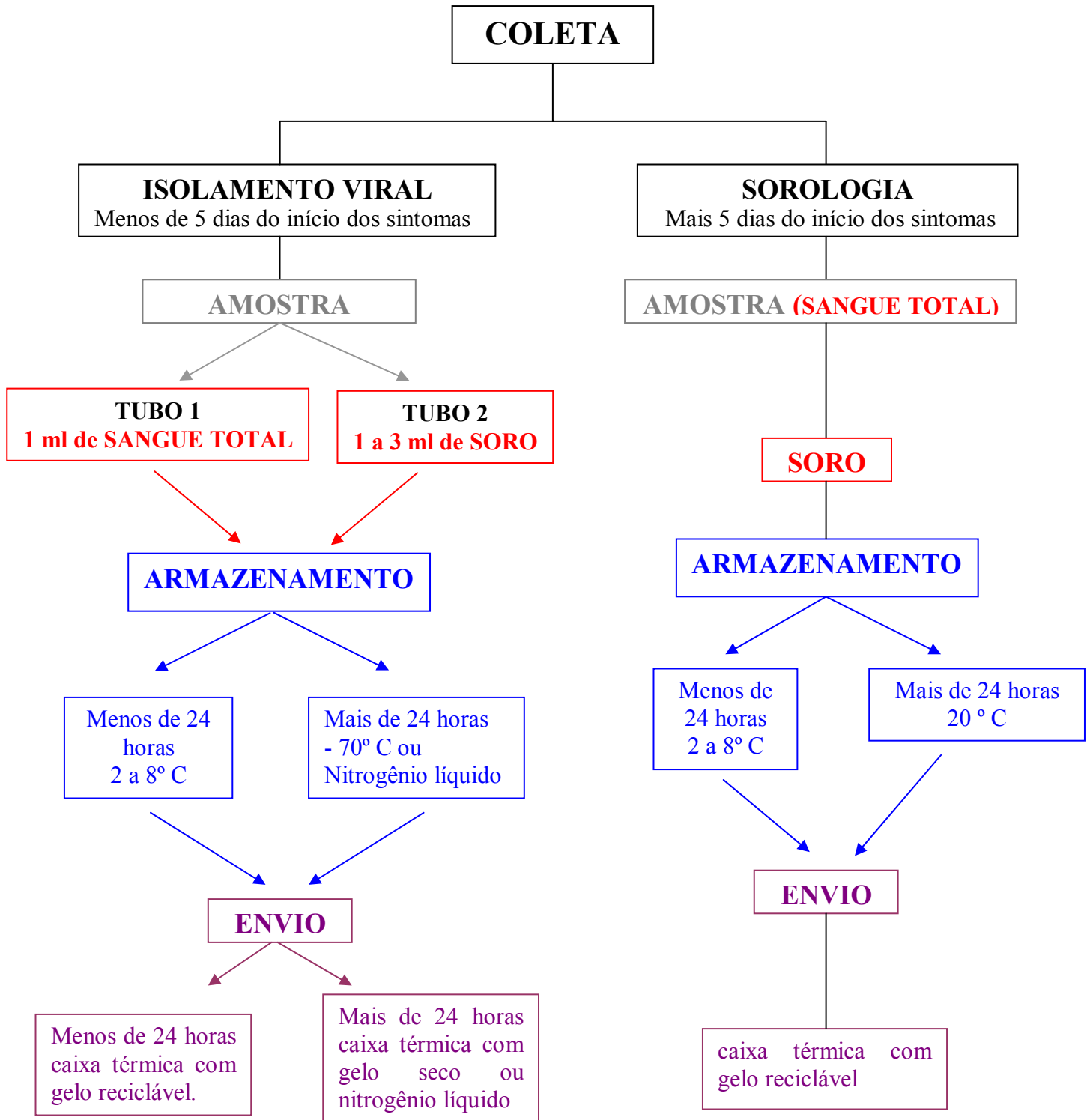
97. SERRANO, H. P.; CABALLERO, M. E. V.; PORTUONDO, T. M. A. Dengue hemorrágico em dengue primário. **Revista Cubana Medicina Tropical.** Habana, v. 53, n. 1, enc/abr 2001. Disponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 03/02/05.

8. ANEXOS

ANEXO 1

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Isolamento em camundongos.	<ul style="list-style-type: none"> - Isolamento do tipo viral responsável pela epidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pouca sensibilidade para isolar os sorotipos do vírus. - Alto custo: exigência de manutenção de biotério e infectório.
Isolamento em cultivo celular C6/36	<ul style="list-style-type: none"> - Isolamento do tipo viral. - Praticidade no laboratório: pouco espaço. - Grande especificidade e sensibilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de microscópio de imunofluorescência (IF) – técnico. - contaminação.
Sorologia (MAC-ELISA)	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico rápido. - Praticidade no laboratório. - Grande sensibilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa especificidade, impossibilidade de conclusão do sorotipo. - contra-indicação para os primeiros dias de doença. - confusão de resultado (anticorpos IgM se mantêm até aproximadamente 90 dias).
Sorologia – IH (Inibição por Hemaglutinação)	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil sorológico dos indivíduos para múltiplos antígenos. - Grande sensibilidade - Aplicação em inquérito sorológico - anticorpos permanece por muitos anos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa especificidade – impossibilidade de concluir o sorotipo responsável pela infecção. - Necessidade de amostras pareadas para o diagnóstico de infecção recente. - Necessidade de manutenção de aves para obter hemácias usadas no teste.
RT-PCR / Sequenciamento	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico rápido e específico. - Grande sensibilidade. - Possibilidade de classificar cepas virais de acordo com o genótipo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto custo. - Contaminação. - Dependência tecnológica – aparelhos importados.
Histopatologia /Imunohistoquímica	<ul style="list-style-type: none"> - Esclarecimento diagnóstico de casos fatais. - Grande especificidade -detecção de antígenos virais específicos. - Sequenciamento nucleotídeo – possibilidade de diagnóstico do genótipo associado à morte. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poucos locais habilitados para realizar o exame. - orneamento de apenas diagnóstico presuntivo pela histopatologia. - Necessidade de análise e de presença de patologista.

COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA ISOLAMENTO VIRAL E SOROLOGIA PARA DENGUE



QUESTIONÁRIO
FORMAS COMPLICADAS DE DENGUE

PRONTUÁRIO No. _____ LEITO _____

A. IDENTIFICAÇÃO:

QUEST. N°: _____

Nome _____

Data de nascimento ___ / ___ / ___

Idade _____

Sexo: Masculino () Feminino ()

Endereço: _____

Bairro: _____ Referência _____

Fone: _____ Data: ___ / ___ / ___

Unidade de Saúde _____

A1. Ocupação; _____ **A2.** Composição familiar: _____

B. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

B1. Tem história anterior de dengue ?

() Não

() Não informado

() Sim → **B1A.** Quantas vezes _____

B2. É vacinado contra febre amarela? Sim() **B2A.** Há quantos anos? _____ Não()

Não informado()

B3. História anterior de:

B3.A. Diabetes? Sim() Não() Não informado()

B3.B. Asma? Sim() Não() Não informado()

B3.C. Anemia? Sim() Não() Não informado()

B3.D. Pressão Alta ? Sim() Não() Não informado()

B3.E. Lupus? Sim() Não() Não informado()

B3.F. Aids? Sim() Não() Não informado()

B3.G. Doença dos Rins ?

() Não

() Sim → **B3.H.** Qual ? _____

() Não informado

B3.I. Doença do coração? () Não

() Sim → **B3.J.** Qual ? _____

() Não informado

B3.K. Doença da tireóide:

() Não () Sim →: Qual o remédio que o/a sr(a) toma ? **B3.L.** _____
() Não informado

B3.M Úlcera de estômago, gastrite ou esofagite? Sim() Não() Não informado()

B3.N. Alergia: () Não→ OBS. se esta lacuna for preenchida pule para o ítem C.

() não informado→ se esta lacuna for preenchida pule para o ítem C.

() Sim→ **B3.O.** Alergia a Que ? () Poeira

() Mofo

() Animais

() Corantes

() Picada de inseto

() Medicamentos→Quais?

B3.P: _____ **B3.Q:** _____ **B3.R:** _____

() Alimentos→ Quais ?

B3.S: _____ **B3.T** _____ **B3.U** _____

B3.V. Faz uso de remédios para alergia ?

() Não

() Sim → **B3.X.** Há quanto tempo? Há _____ anos _____ meses

() Não informado

C. ESTADO NUTRICIONAL: Peso _____ Kg,

Altura _____ m, _____ cm.

() Não informado

D. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:

D1. Data do início dos sinais e sintomas _____ / _____ / _____

D2. O início dessas queixas se deu de forma súbita?

Sim () Não () Não informado ()

D3. SINAIS E SINTOMAS REGISTRADOS NO PRONTUÁRIO

SINTOMAS E SINAIS	EVOLUÇÃO (DIA)												
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13
3.1.													
3.2.													
3.3.													
3.4.													
3.5.													
3.6.													
3.7.													
3.8.													
3.9.													
3.10.													
3.11.													
3.12.													
3.13.													
3.14.													
3.15.													
3.16.													
3.17.													

1 = PRESENTE

0 = AUSENTE

- = FALTA DE INFORMAÇÃO

E. EXAMES REALIZADOS:

E1. Específicos:

Sorologia: 1^a. Amostra: data da coleta ____/____/____

Resultado: IGM ()positivo ()negativo

IGG ()positivo →títulos:_____ ()negativo

2^a. amostra: data da coleta_____

Resultado: IGM ()positivo ()negativo

IGG ()positivo →títulos:_____ ()negativo

E2. Inespecíficos:

E2.1. Prova do laço realizada? Não().

Sim()→ positiva () ou negativa()

E2.1.1. No momento da realização da prova do laço o paciente estava em choque?

Sim() Não() Não informado() Não se aplica()

E2.3. COAGULOGRAMA:

Data	Exames	
	Tempo de Protrombina	Tromboplastina
Não realizado		

E2.4. OUTROS EXAMES:

DATA	NOME DO EXAME/RESULTADO									

F. EVOLUÇÃO DO CASO: Cura () óbito()

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2-Individual	2 Data de Notificação	
	3 Município de Notificação	Código (IBGE)	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	Código	
Dados do Caso	5 Agente DENEGUE	Código (CID-10) A 9 0	6 Data dos Primeiros Sinais
	7 Nome do Paciente	8 Data de Nascimento	
	9 (Sexo) Masculino <input type="checkbox"/> 2 - Fêmea <input type="checkbox"/> 3 - Não se sabe <input type="checkbox"/> 10 Sexo da Mãe <input type="checkbox"/> 11 Sexo do Pai <input type="checkbox"/> 12 Recombinação (em anos de estudo concluído) 13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100	11 Recombinação (em anos de estudo concluído) 12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100	
	13 Número do Cartão SUS	14 Nome da Mãe	
Dados de Residência	15 Logradouro (rua, avenida, ...)	Código	16 Número
	17 Complemento (apto., casa, ...)	18 Porta de Referência	19 UF
	20 Município de Residência	Código (IBGE)	Cidade
	21 Bairro	Código (IBGE)	CEP
	22 (DDD) Telefone	23 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Urbana/Rural 8 - Ignorado	24 País que reside fora do Brasil

Dados Complementares do Caso

A investigação Epidemiológica	25 Data de Investigação	26 Ocupação / Ramo de Atividade Econômica																		
	27 Evoluções (datas e locais frequentados no período de 15 dias anteriores ao início de sinais e sintomas)																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Data</th> <th>Município</th> <th>UF</th> <th>País</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Data	Município	UF	País															
Data	Município	UF	País																	
28 Teve Dengue Anterior? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	29 Caso Sim Ano	30 Vacinado Contra Febre Amarela? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	31 Data da Última Dose																	

Dados Clínicos	Sinais e Sintomas				
	32 Febre <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	33 Data de Início da Febre	34 Duração da Febre em Dias	35 Perda de Peso <input type="checkbox"/> 1 - Realizou 2 - Não fez 3 - Não Realizou	
	36 Outros Sinais e Sintomas <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	Cefaleia <input type="checkbox"/> Dor de cabeça	Dor no Peito <input type="checkbox"/> Dor no tórax	Mialgia <input type="checkbox"/> Dor nos músculos	Artralgia <input type="checkbox"/> Dor nas articulações
	37 Manifestações Hemorrágicas Espontâneas <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	Espátula <input type="checkbox"/> Petéquias	Gingivorragia <input type="checkbox"/> Metorragia	Hematuria <input type="checkbox"/> Sangramento Gastrointestinal <input type="checkbox"/> Outros: _____	
	38 Demarcação Capilar <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	Assido <input type="checkbox"/>	Dermite Febril <input type="checkbox"/>	Dermite Petechial <input type="checkbox"/>	
39 Sinais de Alerta para Gravidade <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 8 - Ignorado	Dor Abdominal Intensa <input type="checkbox"/> Hepatomegalia Dolerosa <input type="checkbox"/> Ictericidade <input type="checkbox"/>	Hipotensão Arterial Postural <input type="checkbox"/> Choque Hipovolêmico <input type="checkbox"/> Outros: _____	Manifestações Hemorrágicas <input type="checkbox"/> Insuficiência Hepática <input type="checkbox"/>		
40 Data da Última Avaliação <input type="checkbox"/>					

Dengue

CENEP 02-4 3/2003

- 4 - Local de Internação	41 Ocorreu Hospitalização? <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado	42 Data de Internação _____	43 UF	44 Município do Hospital	
	45 Nome do Hospital	46 (DDD) Telefone _____			
	47 Endereço do Hospital _____				
- 5 - Exames Laboratoriais	51 Data da Coleta _____	52 Hematócrito (valor) _____ %	53 Data da Coleta _____	54 Plaquetas (valor) _____ mm ³	
	55 Data da Coleta _____	56 Hematócrito (valor) _____ %	57 Data da Coleta _____	58 Plaquetas (valor) _____ mm ³	
	Serologia				
	59 Data da Coleta (1ª Amostra) _____	60 Data da Coleta (2ª Amostra) _____	61 Resultado 1 - Positivo 2 - Não Positivo 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado		
			IgM <input type="checkbox"/>	IgG <input type="checkbox"/>	Titulo _____
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
	Isolamento Viral				
	62 Cultura Material 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado	63 Tipo de Material 1 - Urina 2 - Hilo 3 - Ignorado	Soro 1ª Amostra <input type="checkbox"/> Soro 2ª Amostra <input type="checkbox"/> Testes <input type="checkbox"/>	64 Resultado 1 - Sorotipo 1 2 - Sorotipo 2 3 - Sorotipo 3 4 - Sorotipo 4 5 - Não Detectado	
Patologia					
65 Histopatologia 1 - Compatível 2 - Negativo 3 - Não Realizado		66 Imunohistoquímica 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Não Realizado			
PCR					
67 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Testes	68 Resultado <input type="checkbox"/>	69 Tipo de Amostra 1 - Soro 2 - Testes Tec. Utilizada _____	70 Resultado <input type="checkbox"/>		
71 Classificação Final 1 - Dengue Clássica 2 - Dengue com Complicações 3 - Febre Hemorrágica do Dengue - FHD 4 - Síndrome do Choque de Dengue				72 Método de Confirmação/Desafio 1 - Laboratório 2 - Microscopia Eletrônica	
73 No Caso de FHD Especificar 1 - Grau I 2 - Grau II 3 - Grau III 4 - Grau IV				<input type="checkbox"/>	
Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)					
74 UF	75 País	76 Município	77 Bairro		
78 Trabalho 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado				79 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado	
80 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito 3 - Ignorado		<input type="checkbox"/>	81 Data do Óbito _____	82 Data do Encerramento _____	
Observações: _____ _____ _____ _____ _____ _____					
- 6 - Identificação	83 Município/Unidade de Saúde			84 Cod. de UNID. de Saúde _____	
	85 Nome	86 Função	87 Assinatura		

Delegado

CD/MS/PROL 000001

SINAIS CLÍNICOS E HEMALÓGICOS PREDITORES DE FORMAS GRAVES DE DENGUE EM FORTALEZA, CEARÁ.

Meire Luce Moreira Rolim, Ivo Castelo Branco Coelho, José Wellington de Oliveira Lima

Resumo: A maior incidência de formas graves de dengue no Ceará ocorre em Fortaleza, onde Foi realizado um estudo para descrever o perfil clínico e hematológico das formas graves de dengue. Observou-se baixa contagem de plaquetas comum aos casos (valor mínimo: 13.000/mm³ a 75.000/mm³), com declínio mais acentuado do 5º ao 8º dia de evolução da doença. O hematócrito teve média mais elevada do 3º ao 6º dia, com valor máximo da média de 45,5%. A primeira manifestação hemorrágica teve maior frequência do 5º ao 7º dia de evolução e 0% após o 10º dia. O primeiro sinal de alerta foi mais frequente do 4º ao 7º dia; e do 12º dia evolução a frequência foi 0%. Estes resultados se aproximam e divergem de outros, pelo variado espectro clínico da doença, mostrando a importância deste estudo no ano que Fortaleza apresentou a maior incidência de formas graves já registrada.

Palavras-chaves: Dengue, formas graves, sinais de alerta clínicos e hematológicos

Abstract: The highest incidence of the severe forms of dengue in Ceará occurred in Fortaleza where it was done a study to describing the clinical and hemalogical profile of the severe forms of dengue. It was observed a low counting of platelets common to all cases (minimum value: 13.000/mm³ to 75.000/mm³), with a decrease in the fifth to eighth day of the evolution of the disease. The hematocrit had a more elevated average from the third to the sixth day with the maximum average value of 45,5%. The first hemorrhagic had its highest frequency from the fifth to the seventh day of evolution and 0% after the tenth day. The first alert sign was more frequent from the forth to the seventh day; from the twelfth day on the frequency was 0%. Theses results were close and far from the others because of the varied clinical spectrum of the disease, showing the importance of this study in the year when Fortaleza presented the highest incidence of the severe forms of the disease ever registered.

Key words: Dengue, severe forms, clinical and hematological alert signs.

1. INTRODUÇÃO

A dengue tem como agente etiológico um vírus do gênero *flavivirus*, da família faviviridae, que se apresenta como quatro sorotipos antigenicamente distintos DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4¹. As manifestações clínicas da

dengue têm um espectro que varia de uma forma assintomática, passando por febre indiferenciada moderada, a Febre do Dengue (FD) ou Dengue Clássica (DC), até as formas graves, a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e a Síndrome de Choque da Dengue (SCD)². No início, a FHD e a SCD são indistinguíveis da FD, mas, depois que se inicia a defervescência, ocorrem alterações fisiopatológicas decorrentes de um aumento da permeabilidade vascular que resulta em extravasamento de plasma para o interstício, resultando em hemoconcentração (aumento do hematócrito, hipoalbuminemia e efusão serosa evidenciada por derrame pleural e ascite), que pode levar ao choque hipovolêmico. Ocorrem também anormalidades hemostáticas multifatoriais, incluindo trombocitopenia (diminuição das plaquetas) e diátese hemorrágica (petéquias, epistaxe, hematêmese, melena, hematóquesia, prova do laço positiva, e outras)^{3 4}.

Alguns sinais clínicos e hemalógicos, tais como dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, sangramentos, hipotensão arterial (PA sistólica \leq 90mmhg em adulto e \leq 80mmhg em criança), diminuição da pressão diferencial (PA sistólica - PA diastólica \leq 20mmhg), hipotensão postural (PA sistólica em duas posições \leq 10mmhg), taquicardia reflexa (diferença \geq 10 do pulso em duas posições)², diminuição da contagem de plaquetas (plaquetas \leq 100.000/mm³), e aumento

do hematócrito (homem $\geq 45\%$, mulher $\geq 40\%$ e criança $\geq 38\%$) estão associados à ocorrência de formas graves de dengue, e são considerados sintomas e sinais de alerta das formas graves da doença^{2 5 6}.

A frequência da ocorrência de sintomas e sinais clínicos de alerta de dengue grave varia entre epidemias que ocorreram na mesma área e em diferentes áreas endêmicas no mesmo ano^{7 8 9 10}, assim como entre epidemias que ocorreram em lugares e anos diferentes^{5 11 12 13}. Embora, já tenham ocorrido várias epidemias de dengue no Brasil, com muitos casos de FHD e a SCD, poucas foram as publicações sobre a ocorrência dos sinais de alerta das formas graves da doença^{14 15}. Neste trabalho, apresenta-se a evolução temporal de parâmetros hematológicos e sinais clínicos de alerta numa amostra de pacientes com formas graves dengue, da cidade de Fortaleza, Ceará.

2. MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo descritivo, de dados secundários. A seleção dos pacientes obedeceu os seguintes passos: i) Revisão das fichas de notificação e investigação dos casos de dengue do SINAN (Sistema Nacional de Agravos Notificáveis) nos núcleos de epidemiologia ou CCIH (Comissão de Controle

de Infecção Hospitalar) de três hospitais de Fortaleza; ii) Seleção dos pacientes suspeitos de dengue hemorrágica; iii) Coleta de dados nos prontuários dos pacientes suspeitos de dengue hemorrágica, utilizando-se um instrumento contendo informações sobre sinais/sintomas, dados hematológicos (hematócrito e plaquetas) por dia de evolução da doença e sorologia para dengue; iv) Busca dos exames (sorologia, hematócrito e plaquetas) nos laboratórios de referência para os hospitais cujos doentes foram internados, quando estes não estavam disponíveis nos prontuários.

Foram incluídos somente os pacientes que apresentaram manifestações hemorrágicas espontâneas e/ou hemoconcentração (medida pelo hematócrito) e/ou plaquetopenia e/ou outros sinais e sintomas (hipotensão arterial, hipotensão postural, tontura, desmaio, síncope, hipotermia e taquicardia reflexa) que são considerados sinais de alerta para dengue⁵; todos com sorologia reagente para o vírus da dengue através da técnica ELISA. Os sinais/ sintomas de dor abdominal, vômitos e hepatomegalia não foram incluídos na análise porque as informações existentes nos prontuários não permitiam uma avaliação da intensidade e frequência dos mesmos, para serem devidamente classificados como sinal de alerta ou não. Ao final obteve-se uma amostra de 103 pacientes. Para análise da evolução temporal da contagem de plaquetas e hematócrito foram selecionados 20 e 16 pacientes respectivamente, que realizaram pelo menos seis exames ao longo de 12 dias

Os dados foram armazenados em planilhas eletrônicas e a distribuição das variáveis contínuas foram descritas pela média, mediana e desvio padrão.

Este estudo é um recorte do projeto aprovado pelo comitê de ética do Hospital São José de doenças infecciosas, através do protocolo nº 018/203. Fortaleza, 17/09/03.

3. RESULTADOS:

Na amostra de 103 casos estudados com formas graves de dengue, a idade dos indivíduos variou de um a oitenta e oito anos, sendo maior a frequência da doença em adulto jovem e adulto com uma concentração de 50,48% nas faixas etárias de 20 a 45anos, apesar de não ter ocorrido casos em menores de um ano; 3,8% dos pacientes tinham de um a dez anos. Quanto à distribuição por sexo, revelou maior frequência para o feminino (61,17%) do que para o sexo masculino (38,83%), dados não mostrados.

Contagem de plaquetas. Numa subamostra de 20 pacientes que realizaram pelo menos seis plaquetometrias, como mostra a tabela 1, o valor mínimo das plaquetas variou de 13.000 a 76.000/mm³ e já no 1º dia se observa o valor mínimo de 97.000/mm³. A média e a mediana também revelaram contagem de plaquetas baixas para os pacientes, sendo inferior a 100.000/mm³ do 3º ao 10º dia, atingindo valores mais baixos do 5º ao 8º dia de evolução da doença, valendo salientar que a mediana apresentou valor

abaixo de 42.500/mm³ do 6º ao 8º dia. Após o 10º dia a tendência é de aumento das plaquetas com retorno aos padrões de normalidade.

Hematócrito. De acordo com a tabela 2, na subamostra de 16 pacientes que realizaram pelo menos seis exames, observa-se que o valor máximo do hematócrito foi 49,1% e o mínimo de 28,0%; atingindo os valores mais elevados do 3º ao 6º dia de evolução da doença no intervalo compreendido entre os dias analisados (3º ao 11º dia), considerando o valor da média e mediana, e a partir do 10º dia tendem a valores normais. Sendo que o valor máximo observado ocorreu no 4º dia. No entanto, se verificam oscilações nos valores do hematócrito durante a evolução da doença e apenas 25% dos pacientes (dado não mostrado) apresentam hematócrito $\geq 45,5\%$ (valor máximo da média do hematócrito).

Manifestações hemorrágicas. A tabela 3 mostra a 1ª manifestação hemorrágica na amostra de 103 pacientes com formas graves de dengue, observa-se que a partir do 1º dia de evolução da dengue ocorrem manifestações hemorrágicas com ascensão maior a partir do 4º dia, atingindo frequência máxima no 7º dia, provavelmente coincidindo com a data da internação dos casos. A partir do 10º dia de evolução nenhum paciente apresentou manifestação hemorrágica, o que sugere melhora do quadro clínico e posterior cura, visto que, apenas um dos pacientes desta amostra evoluiu para óbito (dado não mostrado).

Sinais de alerta. A tabela 4 mostra o dia do primeiro sinal de alerta na amostra de 103 pacientes com formas graves de dengue, em que já no dia do início dos sintomas observa-se uma freqüência de 12,62% de pacientes com presença de sinal de alerta. Sendo que os dias de maior freqüência do primeiro sinal de alerta entre os pacientes da amostra foi do 4º ao 7º dia de evolução da doença, atingindo uma freqüência acumulada de 60,19%; É curioso que ainda no 11º dia 2,91% apresenta estes sinais, mas no 12º dia de evolução a freqüência simples é de 0%, com uma freqüência acumulada de 76,70%.

Tabela 1. Distribuição da contagem de plaquetas do 1º ao 12º dia de evolução de uma amostra[‡] de 20 pacientes com formas graves de dengue, em Fortaleza, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de Evolução	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
01°	97.000	190.000	127.500	111.500	36.772
02°	66.000	197.000	110.000	88.500	51.112
03°	48.000	127.000	89.250	87.500	22.055
04°	26.000	86.000	58.600	66.500	20.411
05°	19.000	123.000	56.200	59.000	28.824
06°	15.000	171.000	52.444	42.500	36.653
07°	14.000	102.000	43.578	35.000	24.658
08°	21.000	80.000	39.866	35.000	15.911
09°	13.000	194.000	66.437	60.500	46.105
10°	19.000	138.000	79.416	75.500	37.721
11°	32.000	170.000	106.500	112.000	49.119
12°	41.000	192.000	96.666	57.000	67.726
Mínimo	13.000	80.000	39.866	35.000	15.911
Máximo	97.000	197.000	127.500	112.000	67.726

‡Na amostra: 9 (45%) são do sexo Masculino e 11(55%) são do sexo Feminino. Idade mínima: 15 anos; Idade máxima: 88 anos; Idade média: 38 anos.

Tabela 2. Distribuição do hematócrito, do 3º ao 11º dia de evolução, de numa amostra de 16 pacientes com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
03º	29,7	44,7	38,4	39,0	5,4
04º	30,0	49,1	38,2	37,1	6,3
05º	29,5	46,5	38,5	40,0	5,7
06º	28,8	45,6	38,2	37,4	5,4
07º	28,0	45,8	37,2	35,6	5,3
08º	30,2	44,6	37,4	35,5	4,8
09º	29,6	46,7	37,4	35,0	6,1
10º	30,3	45,6	35,8	34,3	5,0
11º	31,3	35,0	33,2	33,2	1,9
Mínimo	28,0	35,0	33,2	33,2	1,9
Máximo	31,3	49,1	38,5	39,9	6,3

‡Na amostra: 8 (50%) são do sexo masculino e 8(50%) são do sexo feminino.

Idade mínima: 15 anos; idade máxima: 74 anos; idade média: 36 anos.

Tabela 3. Dia da primeira manifestação hemorrágica numa amostra de pacientes (N= 103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução da doença	Pacientes com manifestação hemorrágica			
	Frequência simples		Frequência acumulada	
	N	%	N	%
1º dia de evolução	6	5,83	6	5,83
2º dia de evolução	2	1,94	8	7,77
3º dia de evolução	2	1,94	10	9,71
4º dia de evolução	9	8,74	19	18,45
5º dia de evolução	9	8,74	28	27,18
6º dia de evolução	6	5,83	34	33,01
7º dia de evolução	12	11,65	46	44,66

8º dia de evolução	6	5,83	52	50,49
9º dia de evolução	3	2,91	55	53,39
10º dia de evolução [‡]	0	0,00	55	53,39

[‡]A partir do 10º dia de evolução, nenhum paciente apresentou qualquer manifestação hemorrágica.

Tabela 4. Dia do primeiro sinal de alerta* numa amostra de pacientes (N= 103) com formas graves de dengue, ocorridas em Fortaleza, em 2003.

Dia de evolução da doença	Pacientes com sinal de alerta			
	Frequência simples		Frequência acumulada	
	N	%	N	%
1º dia de evolução	13	12,62	13	12,62
2º dia de evolução	1	0,97	14	13,59
3º dia de evolução	3	2,91	17	16,50
4º dia de evolução	7	6,79	24	23,30
5º dia de evolução	15	14,56	39	37,86
6º dia de evolução	8	7,77	47	45,63

7º dia de evolução	15	14,56	62	60,19
8º dia de evolução	4	3,88	66	64,08
9º dia de evolução	7	6,79	73	70,87
10º dia de evolução	3	2,91	76	73,79
11º dia de evolução	3	2,91	79	76,70
12º dia de evolução	0	0,0	79	76,70

*Hipotensão arterial, hipotensão postural, tontura, desmaio, síncope, hipotermia e taquicardia reflexa.

4. DISCUSSÃO

Essa pesquisa consiste num estudo de 103 casos internados com formas graves de dengue em três hospitais de Fortaleza. Na sub-amostra (n=20), verifica-se que a partir do dia em que é realizado o primeiro exame (3º, 4º) há queda progressiva das plaquetas, chegando a níveis mais baixos de 5º ao 8º dia (final da fase aguda e início convalescença). O número de plaquetas retorna ao normal após o 10º dia, mas esse padrão não é mantido para todos os casos, podendo ser observado valor baixo (13.000/mm³) ainda no 9º dia. Estes resultados se assemelham aos encontrados por outros autores no que se

refere à contagem de plaquetas consistentemente baixas na primeira semana e/ou em média de dias do início da diminuição das plaquetas, mas diferem de outros no retorno ao normal, que ocorreria, de acordo com esses outros estudos, em cerca de 8 a 9 dias^{16 17 18 19}. Os resultados divergentes sugerem que pacientes dessa amostra tiveram curso prolongado da doença, provavelmente porque iniciaram tratamento tardio, visto que alguns realizaram o primeiro exame até no 6º ou 7º dia de evolução, outros até no 12º dia. A maioria dos pacientes são internados por volta do 5º ao 8º dia do início dos sintomas (dados não mostrados). Outra possibilidade é que os doentes que apresentaram plaquetopenia neste período tardio evoluíram de forma mais grave.

O valor do hematócrito foi o único parâmetro para análise de hemoconcentração, neste estudo, pois foi o mais disponibilizado nos prontuários dos pacientes, no entanto apenas 16 pacientes compuseram a sub-amostra, pelo fato de terem realizado pelo menos 6 exames. Os demais exames (Radiografia, ultrassonografia e dosagem de albumina) existiam em número insuficiente, seja pelas dificuldades operacionais, seja pela apresentação clínica dos casos, que não justificou a solicitação dos mesmos (já que a norma do Ministério da Saúde é que a solicitação desses exames seja orientada pela evolução do caso)⁴. Outros autores corroboram que hemoconcentração é medida pelo aumento do hematócrito, efusão pleural ou ascite. Porém, com as dificuldades de operacionalização destes exames, a medida mais disponível é o hematócrito seriado⁶.

O valor do hematócrito mais elevado do 3º ao 6º dia de evolução da doença, com valor máximo variando de 35,0% a 49, 1%; aproxima-se ao verificado noutros estudos em

crianças^{18 20}, onde o hematócrito foi mais alto do 3º ao 5º dia, sendo que num estudo em Bangkok (Tailândia)¹⁷ o valor variou de 46% a 51% neste mesmo período, mas estudos epidemiológicos anteriores a estes mostraram resultados diferentes²¹. No presente estudo, O valor do hematócrito apresenta instabilidade durante o curso da doença, o que já significa uma anormalidade, mas observou-se declínio nos dias posteriores ao valor máximo do hematócrito, tendendo aos valores que parecem ser normais para os pacientes por volta do 10º dia. Para alguns autores^{9 15} a hemoconcentração é um bom preditor para indicação e monitoramento da administração de líquidos se o hematócrito anterior à doença é conhecido. O valor máximo do hematócrito (49,1%) encontrado na amostra, estão em conformidade com o parâmetro de hemoconcentração do Ministério da Saúde para o sexo masculino ($\geq 45\%$). Mas poucos pacientes atingiram este valor, sendo que não está distribuído por sexo e idade. O estimado para mulher é $\geq 40\%$ e para crianças $\geq 38\%$ ⁴.

Em nossos achados a mediana e a média do valor do hematócrito variou de um mínimo de 33,3% ao máximo de 38,5%, inferior a média do hematócrito num estudo em adultos em Delhi (51,2%). Resultados de estudos em crianças também apresentam divergências no valor do hematócrito^{13 16}. Considerando o outro critério preconizado para hemoconcentração, de um aumento de 20% no valor basal na admissão ou queda de 20% após tratamento, apenas 31,2% dos casos da amostra (n = 16) atingiram este perfil. Este resultado está próximo do encontrado em Tainwan, onde o hematócrito $\geq 20\%$ foi presente em 5 pacientes (38,5%)¹¹. Já em Porto Rico e na Tailândia este aumento de 20% foi em 59,5% e 64,5%, respectivamente^{16 22}, enquanto em outro estudo na Índia, cuja maioria dos pacientes era de adultos jovens, não houve mudança significativa no valor do hematócrito^{7 29}. Os baixos valores da mediana e do mínimo encontrados podem estar relacionado à ocorrência de manifestações hemorrágicas e/ou reposição volêmica o que pode modificar o parâmetro, como foi atribuído por Demétrio M *et. al.*¹⁵

Verifica-se que os estudos referem-se a casos com forma hemorrágica que têm como um dos critérios de classificação a hemoconcentração, e o percentual de 20% não foi observado em 100% dos casos. Portanto, existem limitações na avaliação da hemoconcentração pelos critérios vigente¹⁵, motivo pelo qual o comitê técnico assessor em dengue no Brasil sugere que seja considerado o percentual de 10%, por esse valor ter boa especificidade. Daí a importância dada por alguns autores^{6 23 24} em estimar o ponto de corte do hematócrito na população, para o diagnóstico de dengue, como feito em um estudo de Delhi, que considerou 36,3% para diagnóstico de FHD, e em uma análise de doadores de sangue no hemocentro de Natal no Brasil. Esta sugestão pode ser adotada para outras localidades, inclusive para o Ceará.

O mecanismo do aumento da permeabilidade vascular, da trombocitopenia e das manifestações hemorrágicas ocorridas na infecção da dengue ainda necessita de melhor esclarecimento^{25 26 27 28}. As manifestações hemorrágicas de sítios e graus variados que estão associadas à febre clássica da dengue e à febre hemorrágica da dengue, descritas na literatura^{7 8 29 30}, também foram observadas neste estudo: petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, hemorragia conjuntival, hematúria, melena, hematoquêsia e prova do laço positiva; mas neste estudo, apenas três casos tiveram a prova do laço como única manifestação hemorrágica, em virtude deste exame ter sido sub-utilizado, uma vez que apenas 43,7% dos pacientes realizaram a prova (dados não mostrados). Apesar das controvérsias quanto a sensibilidade da prova do laço^{13 19 31}, as quais podem estar atribuídas a diferentes técnicas e do resultado positivo não ser patognomônico de dengue, o Ministério da Saúde orienta seu uso para triagem dos casos graves de dengue, pois, havendo teste positivo, é considerada a manifestação hemorrágica. Dessa forma, é possível orientar a conduta de tratamento, visto que a prevenção de hemorragia está relacionada ao reconhecimento precoce do choque e à imediata correção do status circulatório^{4 32}.

Neste estudo, chama atenção o fato que 5,83% dos indivíduos estudados apresentaram manifestações hemorrágicas no primeiro dia da doença, porém a primeira manifestação hemorrágica torna-se mais freqüente do 4º e 7º dia. Em outros relatos, a maior freqüência da primeira manifestação hemorrágica ocorre mais precocemente, em torno do 3º ao 4º dia de evolução da doença^{2 13 15}. Observe-se que, nesse estudo, a partir do 10º dia nenhum paciente apresentou qualquer sangramento como primeira manifestação hemorrágica.

Neste estudo, 12,62% dos doentes apresentaram o primeiro sinal de alerta (hipotensão arterial/postural e/ou desmaio e/ou lipotímia, síncope e/ou tontura e/ou taquicardia reflexa) logo que a doença se iniciou, e do 5º ao 7º dia, os referidos sinais e sintomas foram mais freqüentes do que em qualquer período ao longo da evolução da doença. Mas, a partir do 3º dia verifica-se uma ascensão do primeiro sinal e/ou sintoma, coincidindo com o período de choque de outros relatos², com declínio do 8º dia em diante. Eles ainda estão presentes do 9º ao 11º dia, sugerindo que os pacientes que ainda apresentaram estes sinais e sintomas nestes dias evoluíram de forma mais grave ou iniciaram tratamento tardio. Mas do 12º dia em diante a freqüência destes é 0%. A dor abdominal e vômitos apresentaram grande freqüência neste estudo, mas a pouca clareza dos registros não permitiu identificar dor abdominal intensa e contínua e vômitos freqüentes, deixando uma lacuna nesta análise, já que os mesmos são mencionados como sinais de alerta importantes nas formas graves de dengue^{33 34}.

A relevância da observação dos sinais de alerta consiste no fato de que estes estão presentes nos casos graves de evolução letal^{35 36 37} e a detecção precoce orienta o monitoramento adequado (anamnese, exame físico, exames laboratoriais e tratamento) dos casos com redução da letalidade² e minimiza o prejuízo social³¹. Visto que, os estudos mostram diferenças no espectro dos sinais de alerta nas diferentes populações estudadas³³.

O pressuposto mais importante da validade destes dados é que, a ocorrência de sinais e sintomas indicativos de gravidade são registrados quando estão presentes e não são registrados quando estão ausentes.

Este estudo permitiu a análise dos dados disponíveis no município de maior importância epidemiológica para dengue no Ceará, no ano da mais elevada incidência de casos graves já registrada³⁸, contribuindo com o conhecimento da evolução dos sinais clínicos e hemalógicos preditores de formas graves de dengue, que se configura um quadro de grande severidade no nosso meio. Enfatize-se que é preciso aprimorar a atenção ao doente, a oferta e o acesso aos serviços de saúde; e, sobretudo conclamar ao compromisso político das autoridades públicas para o enfrentamento das epidemias que são cíclicas e acarretam sérios problemas de saúde pública nos países subdesenvolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLUBER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: its history and resurgence as a global public health problem. In: Dengue and dengue hemorrhagic fever. Cab International, New York, p. 1-22, 1997.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, vol. I, 2005.

3. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue hemorrágica. São Paulo: Livraria Santos Editorial, 2001.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. FUNASA. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: 2002.
5. GUSMAN, M. G. *et al.* Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. *International Journal of Infectious Diseases*. 3: 130-135, 1999.
6. PHUONG, C. X. T. *et al.* Clinical diagnosis and assessment of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the world health organization classification system helpful. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 70: 172-179, 2004.
7. ANURADHA, S. *et al.* The 1996 outbreak of dengue hemorrhagic fever in Delhi, India. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health* 29: 503-506, 2003.
8. AGARWAL, R. *et al.* A clinical study of the patients with dengue hemorrhagic fever during the epidemic of 1996 at Lucman, India. *Southeast Asian Journal Tropical Medicine Public Health* 30: 735-740, 1999.
9. AGARWAL, A. *et al.* An epidemia of dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome in children in Delhi. *Indian Pediatr* 35: 727-732, 1998.
10. DEPORIS, X. *et al.* Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97-description and anlysis in a prospective study. *Tropical Medicine and International health* 3: 859-895, 1998.

11. LAI, P-C. *et al.* Characteristics of a dengue hemorrhagic fever outbreak in 2001 in Kashsiung. *Journal Microbiology Immunology Infection* 37: 266-270, 2004.
12. KRISHNAMURTI, C. *et al.* Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *American Journal Medicine Hygiene* 65: 840-847, 2001.
13. RATHAVUTH H. *et al.* Fever in Cambodia is caused by dengue viruses: evidence for transmission of all four serotypes. *Southeast Asian J Tropical Medicine Publication Health* 28: 120-125, 1997.
14. FILHA, T.; MIRANDA, M. Estudo da quarta epidemia de dengue no município do Rio de Janeiro, 1990/1991: uma proposta de vigilância epidemiológica. Rio de Janeiro, 1993. Disponível em <[http://www.scielo Br,](http://www.scielo.br)>,. Acesso em 19/09/05.
15. MONTENEGRO, D. *et al.* clínicos e epidemiológicos da epidemia de dengue no Recife, PE, 2002. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39(1): 9-13, 2006.
16. RIGAU-PEREZ, J. G. Clinical manifestations of dengue hemorrhagic fever in Puerto Rico, 1990-1991. **Revista Panamericana Salud Pública**. Porto Rico, vol. 5, n. 1, p. 381-388, de 1997.
17. HALSTEAD, S. B. Dengue haemorrhagic fever, a public health problem and a field for research. **Bulletin of the word Health organization**. Vol. 58, n. 1, p. 1-21, 1980.

18. MITRAKUL, C. *et al.* Hemostatic and platelet Kinetic studies in dengue hemorrhage fever **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 26 n. 5, p. 975-983, 1997.
19. CHUNGE, E. *et al.* Dengue 1 epidemic in French polynesia, 1988-1989: Surveillance and clinical, epidemiologic, virological and serological findings in 1752 documented clinical cases. **Transactions of the Royal society of tropical Medicine and Hygiene**. French polynesia, vol. 86, p.193-197, 1992.
20. MARTINEZ, C. D. *et al.* Algunos aspectos clínicos durante la epidemia de dengue hemorrágico em Cuba. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 1987. Disponível em: <http://www.scielo.br>. Acesso em: 19/09/06.
21. MIAGOSTOVICH, M. P. *et al.* Molecular typing of dengue vírus type in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. São Paulo, vol. 45, n. 1, jan./fev. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 18/01/05.
22. LUM, L. C. S. *et al.* Risk factors for hemorrhagic in severe dengue infections. **The Journal of Pediatrics**. Malaysia, vol. 140, n.5, p. 629-631, may 2002.
23. MITRAKUL, C. *et al.* Hemostatic and platelet Kinetic studies in dengue hemorrhage fever **American journal Tropical medicine Hygiene**. USA, vol. 26 n. 5, p. 975-983, 1997.
24. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde/CENEPI/CGVEP. Justificativa para alterações de critérios de classificação de caso de febre hemorrágica do

dengue. **Oficina para definição de critérios de classificação de caso de febre hemorrágica do dengue.** (Trabalho não publicado).

25. HUAN-YAO, L. *et al.* Immunipathogenesis of Dengue Vírus Infection. **Journal Biomed Science.** Taiwan, vol. 8, p. 377-388, april 2001.

26. CHATUVERDI, U. C. *et al.* Cytotoxic factor-autoantibodies: possible roxe in the patogenesis of dengue haemorrhagic fever. **FEMS-Immunology and Medical Microbiology.** India, , vol. 30, p. 181-186, 2001.

27. BRAGA, E. L. A. *et al.* Detection of circulant tumor necrosis factor~μ, soluble tumor necrosis p75 and interferon~γ in Brazilian patients wich dengue hemorrhagic fever. **Memórias do Osvaldo Cruz.** São Paulo, fev. 2001. Disponível em: <<http://www.sielo.br>> acesso em: 16/01/05.

28. CHATUVEDI, U. C. *et. al.* Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for patogenesis. **FEMS-Imunology and Medical Mcrobiology.** Inglaterra, vol. 28, p.183-187, march 2000.

29. GONZALEZ, L. *Et al.* Evaluacion clínico-epidemiológica de la febre hemorrágica por dengue: emergência pediátrica Del HCSC julio-septiembre 2001.

30. CUNHA, R. V. Aspectos clínicos epidemiológicos da infecção pelo vírus da dengue em áreas endêmicas do Brasil. Rio de Janeiro, 1997. Disponível em: <http://bases.bireme.br> em 09/10/06.

31. PEREIRA, G. R. O. L. *et al.* Dengue clássico e dengue hemorrágico como problemas atuais de saúde coletiva no Mato Grosso do Sul, Brasil. Dissertação-Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Mato Grosso do Sul 2003.
32. RICHARDS, A. L. *et al.* The first reported outbreak of dengue hemorrhagic fever in Irian Jaya, Indonesia. **American journal Tropical medicine Hygiene.** USA, vol. 57, n.1, p. 49-55, jul 1997.
33. NOVARRETE-ESPINOSA, J. *et al.* Clinical profile of dengue hemorrhagic fever cases in México. Salud Pública Méx. 2005. Disponível em: <http://www.scielosp.org> em 06/10/06.
34. CASALI, C. G. *et al.* A epidemia de dengue/dengue hemorrágico nomunicípio do Rio de Janeiro, 2001/2002. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 37 (40):296-299, 2004.
35. FREIRE, P. S. M. *et al.* Dengue hemorrágica. Revista Brasileira de Medicina 57 (1/2), 2002. Disponível em: <http://bases.bireme.br> acesso em 09/10/06.
36. Martinez-torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. Salud Publica Mex 37:29-44, 1995.
37. CEARÁ. Secretaria de Saúde. **Informe semanal de dengue.** Junho de 2006.