

Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit

Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva

Sunit Singhi¹, Niranjan Kissoon², Arun Bansal¹

Resumo

Objetivos: Descrever a epidemiologia, as características clínicas e o tratamento do dengue e das síndromes do choque associadas ao dengue.

Fontes dos dados: Para esta revisão de literatura, foi feita uma pesquisa no Pubmed e nos websites da Organização Mundial da Saúde (OMS) e OPAS usando os termos dengue e síndrome do choque associada ao dengue. A informação foi complementada com a experiência pessoal dos autores.

Síntese dos dados: O dengue é a mais importante doença viral transmitida por artrópodos em seres humanos. A doença se manifesta de diversas formas, variando desde uma síndrome viral não-diferenciada até febre hemorrágica e choque grave. O dengue é uma enfermidade autolimitada, não específica, caracterizada por febre, cefaléia, mialgia, e sintomas constitucionais. As formas mais graves (febre hemorrágica e síndrome do choque) podem levar a um comprometimento multissistêmico e ao óbito. O diagnóstico precoce e um acompanhamento contínuo do agravamento e da resposta ao tratamento são necessários em todos os casos. A OMS recomenda uma abordagem escalonada para o manejo, adequada para as formas mais leves e para o choque precoce. Nas formas mais graves, é preciso uma abordagem agressiva de reanimação com fluidos e de suporte à falência de órgãos em pacientes em estado crítico. As pesquisas sobre as diferenças fisiopatológicas entre o choque do dengue e o choque séptico, seleção de fluidos, agentes inotrópicos e técnicas de suporte a órgãos podem beneficiar os pacientes em estado crítico.

Conclusões: Não há uma terapia específica para infecções causadas pelo dengue. Um bom tratamento de suporte pode salvar vidas mas, em última análise, as iniciativas de controle do vetor e de prevenção contra picadas do mosquito podem trazer os maiores benefícios.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S22-35: Febre dengue, sepsse, choque, choque hemorrágico, infusão de líquidos.

Abstract

Objectives: To describe the epidemiology, clinical features and treatment of dengue fever and dengue shock syndrome.

Sources: To prepare this review, a literature search was made on Pubmed and on the World Health Organization (WHO) and PAHO websites using the terms dengue and dengue shock syndrome. This information was complemented with personal practice.

Summary of the findings: Dengue is the most important arthropod-borne viral disease of humans. Its presentation is protean and varies from an undifferentiated viral syndrome to hemorrhagic fever and severe shock. Dengue fever is a self-limiting, nonspecific illness characterized by fever, headache, myalgia, and constitutional symptoms. Its severe forms (hemorrhagic fever and shock syndrome) may lead to multisystem involvement and death. Early diagnosis, close monitoring for deterioration and response to treatment are necessary in all cases. WHO has provided a stepwise approach to management that is useful for milder forms and early shock. In the more severe forms aggressive fluid resuscitation and support for failing organs is necessary for the critically ill patient. Research addressing pathophysiological differences between dengue shock and septic shock, choice of fluids, inotropes and techniques of organ support are likely to yield benefits for the critically ill.

Conclusions: There is no specific therapy for dengue infections. Good supportive care may be lifesaving, but ultimately initiatives aimed at vector control and prevention of mosquito bites may provide the greatest benefits.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S22-35: Dengue fever, sepsis, shock, hemorrhagic shock, fluid infusion.

1. The Department of Pediatrics, Advanced Pediatrics Centre, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India.
2. The Department of Pediatrics, Acute and Critical Care Program, University of British Columbia, Canada.

Como citar este artigo: Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S22-35.

doi 10.2223/JPED.1622

Introdução

O dengue é uma doença transmitida por um mosquito e é causado por um dos quatro sorotipos dos vírus do dengue. Os sintomas vão desde febre e sintomas constitucionais leves até manifestações hemorrágicas e choque, ou dengue hemorrágico/síndrome do choque associada ao dengue (DH/SCD). O dengue clássico é uma enfermidade autolimitada, não específica, caracterizada por febre, cefaléia, mialgia, e sintomas constitucionais. O DH é um quadro clínico mais sério. Ele surgiu entre crianças no Sudeste Asiático na década de 1950 e desde então se transformou num grave problema de saúde pública mundial, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade pediátrica. As crianças acometidas pela doença precisam de acompanhamento cuidadoso. A fluidoterapia representa um desafio e precisa de constantes modificações. Outras complicações, tais como desconforto respiratório devido a intenso derrame pleural, disfunção do miocárdio, sangramento intenso e falência múltipla dos órgãos, inclusive síndrome de desconforto respiratório agudo, falência hepática aguda e falência renal aguda podem representar risco de vida e necessitam de atenção na unidade de tratamento intensivo pediátrica (UTIP).

Incidência global

A prevalência mundial do dengue cresceu dramaticamente nas últimas décadas. A doença tornou-se endêmica em 112 países da África, das Américas, da Região Leste do Mediterrâneo, do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. A OMS calcula que 40% da população mundial, cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivendo em áreas tropicais e subtropicais, está em risco.

Todos os anos, cerca de 50 a 100 milhões de casos de dengue, 500.000 casos de dengue hemorrágico e no mínimo 12.000 mortes são relatados no mundo. Noventa por cento dos óbitos ocorrem em crianças com menos de 15 anos^{1,2}. Mais de 160.000 casos de dengue e de dengue hemorrágico foram descritos na região do Pacífico Ocidental. Em 2005, houve cerca de 320.000 casos de dengue nas Américas dos quais, 15.253 eram de DH, com 80 mortes registradas (<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2005.htm>). Somente no Brasil aconteceram cerca de 2/3 dos casos e metade dos óbitos. Estes dados são maiores que os do ano de 2004: 267.050 casos de dengue clássico, 9.810 casos de DH e 71 óbitos (<http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2004.htm>). Em 2001, o Brasil apresentou mais de 390.000 casos, com mais de 670 casos de DH.

Nas epidemias de dengue, os índices de ataque a pessoas suscetíveis freqüentemente situam-se entre 40-50%, podendo chegar a 80-90%. Cerca de 500.000 casos de DH necessitam de internação todos os anos, e destes, grande parte é de crianças. No mínimo 2,5% dos casos vão a óbito, embora a mortalidade possa ser duas vezes maior. Sem tratamento adequado, as taxas de mortalidade nos casos de DH podem superar os 20%. Com uma moderna terapia intensiva de suporte, esses índices podem ser reduzidos para menos de 1%.

Vírus do dengue

O dengue é causado por vírus do gênero Flavivirus, com 40-50 nm de tamanho e RNA de fita simples. Os vírus são esféricos e têm envelope lipídico derivado das membranas das células hospedeiras. Foram descritas quatro espécies, chamadas de sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. O genoma do vírus contém o código de três proteínas estruturais (capsídeo [C], proteína da membrana [M] e glicoproteína do envelope viral [E]) e sete outras proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). As principais propriedades biológicas dos vírus estão na proteína E. Algumas das proteínas não estruturais estão envolvidas na replicação dos vírus³.

A infecção por um dos sorotipos do vírus do dengue confere imunidade somente para aquele sorotipo específico. Teoricamente, os indivíduos podem ser infectados pelos quatro sorotipos. O sorotipo DEN-2 predominava na década de 1980 e início de 1990. Mas nos últimos anos houve uma mudança para o sorotipo DEN-3⁴.

Transmissão

O dengue é transmitido pela picada do mosquito *Aedes* contaminado. A fêmea do mosquito *Aedes* é contaminada com o vírus do dengue depois de chupar o sangue de um indivíduo contaminado durante uma doença febril aguda (fase virêmica). Depois de um período de 8-10 dias de incubação extrínseca, o mosquito contaminado transmite a infecção através da picada e injetando saliva contaminada na ferida de outra pessoa. A fêmea infectada do mosquito é capaz de transmitir o vírus do dengue verticalmente à geração seguinte, fato esse importante para a conservação do vírus, mas não do ponto de vista epidemiológico. Há relatos de transmissão vertical de mãe para filho.

O *Aedes aegypti* é o vetor mais importante das epidemias de dengue. Os mosquitos *A. albopictus* e *A. polynesiensis* podem atuar como vetores em algumas localidades. Há grandes quantidades de *Aedes aegypti* em áreas de risco. Pode-se encontrá-lo entre as latitudes 30° Norte e 20° Sul e a mais de 2.200 metros acima do nível do mar. A transmissão ocorre em áreas geograficamente distintas, inclusive em cidades tropicais e subtropicais em diferentes altitudes. O *Aedes* habita dentro das casas, principalmente na sala de estar e nos dormitórios, e em pequenas poças de água, como por exemplo em vasos de flores e cascas de coco^{5,6}. Isso potencializa o contato homem-vetor e minimiza o contato com os inseticidas borrifados no exterior das moradias, desta forma contribuindo para dificultar o controle do vetor⁷. Os ovos do mosquito podem sobreviver por longos períodos. A deposição imprópria do lixo e sistemas inadequados de esgoto podem ser responsáveis pela grande densidade do mosquito em áreas endêmicas. Observa-se um aumento significativo das populações de larvas do mosquito durante a época das chuvas. Essa pode ser a razão pela qual as epidemias de dengue costumam coincidir com a época chuvosa⁵.

Patogênese

Depois da picada pelo mosquito infectado, o período médio de incubação é de 4 a 7 dias (variação de 3 a 14 dias), durante os quais o paciente pode ou não apresentar sintomas, dependendo da cepa do vírus, idade, estado imunológico e outros fatores, seguidos de viremia, associada ao surgimento repentino de febre e sintomas constitucionais que duram de 5 a 6 dias (variação de 2 a 12 dias).

O vírus do dengue se replica dentro de células do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos, monócitos e células B). Além disso, sabe-se que ocorre infecção de mastócitos, células dendríticas e células endoteliais⁸. O vírus pode infectar os leucócitos do sangue periférico, fígado, baço, linfonodos, medula óssea, timo, coração, rins, estômago, pulmões e possivelmente o cérebro, sugerindo passagem pela barreira hematoencefálica⁹.

Após a fase febril (virêmica), o paciente pode se recuperar ou avançar para a fase de extravasamento, levando ao DH e/ou à síndrome do choque do dengue. O pico da viremia plasmática e os níveis circulantes da proteína NS1 não estrutural do vírus do dengue relacionam-se com a gravidade das infecções causadas pelo dengue¹⁰. O aumento do número de células infectadas resulta na maior produção de citocinas inclusive TNF- α e IFN- α e outros mediadores químicos. O TNF- α e o IFN- α também levam à ativação de outras células dendríticas, infectadas ou não com o vírus^{11,12}. A liberação de diversas citocinas e mediadores é responsável por uma maior permeabilidade vascular, extravasamento anormal de plasma, hipovolemia, choque, e alterações hemostáticas. Além disso, há evidências que mostram que as células endoteliais também sofrem apoptose, causando ruptura da barreira das células endoteliais e levando à síndrome de extravasamento vascular generalizado¹³.

A infecção é mais grave quando a pessoa é novamente infectada, mas por um sorotipo diferente, e isso acontece em 2-4% dos indivíduos. Ainda não está claro de que forma a reinfeção com dengue ocasiona uma enfermidade mais grave e por que somente alguns pacientes adoecem gravemente. Foi sugerido que os anticorpos residuais produzidos durante a primeira infecção são incapazes de neutralizar a nova infecção por outro sorotipo, e a nova infecção sob a influência de anticorpos amplificadores resulta em infecção e enfermidade graves. Este fenômeno é chamado de imunomodulação dependente de anticorpos. Os anticorpos pré-existentes não-neutralizantes gerados a partir de infecção primária prévia reagem cruzadamente com os sorotipos presentes nas reinfeções e se ligam às partículas virais, mas não as neutralizam. Essas partículas virais recobertas com anticorpos são incorporadas mais rapidamente do que partículas virais não recobertas pelas células dendríticas teciduais, monócitos e macrófagos. Isso leva a cargas virais mais altas e a uma maior apresentação antigênica das células dendríticas infectadas às células T, resultando numa intensa ativação de células T e na proliferação de linfócitos T. Essa

intensa ativação das células T supostamente faz com que elas fiquem "atordoadas", mantendo assim a sua expressão de IFN- γ em níveis baixos¹⁴.

As evidências mais comuns na infecção pelo dengue incluem petéquias e equimoses, derrames pleurais e peritoniais serosos e edema pulmonar. A vasculite de pequenos vasos de partes moles e tecidos viscerais foi observada em exames microscópicos, bem como necrose hepática médio-zonal focal, hemorragia subendocárdica do ventrículo esquerdo e hemorragia da mucosa gástrica.

Classificação clínica

As infecções por vírus do dengue podem ser assintomáticas ou apresentar três manifestações clínicas principais^{15,16}.

- 1) Doença febril não-diferenciada ou síndrome viral
- 2) Dengue
- 3) Dengue hemorrágico (DH)
 - DH sem choque;
 - Síndrome do choque associada ao dengue (SCD)

Dengue

A OMS define dengue como uma enfermidade febril de início agudo com duração de 2-7 dias com dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retroorbital, mialgia/artralgia, exantema (maculopapular) e petéquias com prova do laço positiva¹⁵. Manifestações hemorrágicas não são comuns.

Lactentes e crianças, especialmente aquelas com menos de 15 anos, podem apresentar doença febril não-diferenciada que pode vir acompanhada de exantema maculopapular. No Brasil, quando crianças apresentam exantema, é possível que o dengue seja a causa primária, dependendo da epidemiologia do local. De 71 crianças com exantema admitidas no setor de emergência de um hospital em Campo Grande, MS, 77,5% tiveram teste positivo para anticorpos IgM contra dengue¹⁷. As principais manifestações clínicas apresentadas por esses pacientes foram: febre, prurido, prostração, mialgia e prova do laço positiva¹⁷.

Rubor é um sintoma característico normalmente observado na face, pescoço e tórax. Crianças pequenas costumam apresentar coriza, diarreia, exantema e convulsão e, com menor frequência, vômito, cefaléia e dor abdominal. A maioria das infecções por dengue em crianças pequenas são leves e de difícil diagnóstico diferencial com outras causas comuns de doenças febris. Em algumas epidemias observa-se dengue com complicações tais como epistaxe, gengivorragia, hemorragia gastrointestinal e hematúria. Em alguns casos, também foi relatada plaquetopenia¹⁵. O dengue é uma doença bastante incapacitante; no entanto, seu prognóstico é favorável.

Dengue hemorrágico (DH)

O DH acontece geralmente após reinfecções com dengue, mas às vezes acontece após infecções primárias, especialmente em lactentes. Esses pacientes têm carga viral consideravelmente mais alta e taxa mais lenta de redução da carga viral e complexos imunes contendo vírus do que pacientes com dengue clássico¹⁸. O DH e a SCD são as manifestações mais graves das infecções por dengue. No Sudeste Asiático, são observadas principalmente em crianças, enquanto que nas Américas, podem ser vistas em todas as faixas etárias.

O DH normalmente inicia com um aumento repentino da temperatura corporal e outros sintomas idênticos aos do dengue clássico. A temperatura permanece alta por 2 a 7 dias. Ocasionalmente se observam também hepatomegalia e esplenomegalia, principalmente em lactentes. A tendência hemorrágica pode se manifestar de diferentes formas: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpura; hemorragia das mucosas e hematêmese ou melena. Os sinais hemorrágicos mais comuns são petéquias, facilidade na formação de hematomas e hemorragia nos locais de venopunção. Epistaxe e gengivorragia não são comuns e a hemorragia gastrointestinal pode ser observada nos casos graves. O sangramento pode eventualmente estar mascarado; a hemorragia intracraniana é rara. No DH, o sangramento pode não estar correlacionado com a contagem de plaquetas e normalmente ocorre depois que a febre amainou.

Segundo as atuais diretrizes da OMS¹⁵ e da Organização Panamericana de Saúde¹⁹, configura-se caso de DH quando forem preenchidos todos os seguintes critérios clínicos: febre aguda, qualquer manifestação hemorrágica, plaquetopenia (≤ 100.000 plaquetas por μL) e evidência objetiva de aumento da permeabilidade capilar e derrame plasmático caracterizado por um aumento de 20% ou mais do hematócrito, queda $> 20\%$ do hematócrito após reposição de fluidos, sinais de extravasamento de plasma (derrame pleural, ascite, hipoalbuminemia ou hipoproteinemia). Quando a única manifestação hemorrágica for a prova do laço positiva, o caso é classificado como DH grau I, mas uma hemorragia espontânea, mesmo que leve, indica doença de grau II, e o DH em grau III e IV corresponde à síndrome do choque associada ao dengue (SCD)¹⁵. No entanto, é difícil utilizar essas definições, uma vez que elas subestimam a gravidade da doença. Foram sugeridas modificações no sentido de estipular um ponto de corte mais alto para a contagem de plaquetas (< 150.000 por μL) e hematócrito mais alto para extravasamento plasmático (hematócrito de 50% ou mais ou hemoconcentração de 10% ou mais). Recomenda-se cautela uma vez que uma nova definição de caso pode afetar a avaliação da gravidade do dengue.

Nos casos leves e moderados, a febre diminui com sudorese profusa. Podem ser observadas pequenas alterações na frequência do pulso e pressão arterial, com extremidades frias e edema. Os pacientes recuperam-se espontaneamente ou após terapia de reposição de fluidos e eletrólitos. Nos ca-

sos graves, pode haver um agravamento súbito após alguns dias, com progressão para SCD.

Entre as alterações hematológicas normalmente observadas no DH estão: supressão da medula óssea, leucopenia e plaquetopenia. Os mecanismos hemorrágicos são múltiplos: vasculopatia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CIVD). A trombocitopenia composta de plaquetopenia e disfunção plaquetária é causada por lesão imune por supressão da medula óssea e infecção das plaquetas com vírus do dengue. A CIVD e a hemorragia prolongada são mais comuns em pacientes com choque e levam ao óbito.

Alguns pacientes infectados por dengue apresentam graus variados de sangramento cutâneo e das mucosas, com algum grau de plaquetopenia. Esses pacientes podem não apresentar outros critérios de diagnóstico do DH/SCD, ou seja, hemoconcentração ou sinal objetivo de extravasamento de fluidos, como por exemplo, ascite, e derrame pleural. Os pacientes são diagnosticados com *dengue com sangramento incomum*. Pacientes que se enquadram nessa categoria podem ser observados em números significativos nas epidemias²⁰. Uma vez que nesse grupo de crianças não ocorre hipovolemia e hipotensão, a necessidade de fluidos é menor do que no DH²¹. Portanto, é importante fazer o diagnóstico diferencial de DH clássico nessas crianças.

A convalescença da DH normalmente é rápida e sem complicações. O retorno do apetite é um bom indicador de recuperação do choque. Também se observa bradicardia nesse período. Se presente, o exantema petequeial confluyente com eritema e manchas pálidas (normalmente chamado de exantema de recuperação) é característico de infecções por dengue. Durante a fase de convalescença, muitos pacientes se queixam de prurido intenso nas palmas das mãos e solas dos pés.

Síndrome do choque associada ao dengue (SCD)

A OMS define SCD como DH mais sinais de insuficiência circulatória caracterizada por pulso rápido e fraco, diminuição da pressão de pulso (≤ 20 mmHg) ou hipotensão para a idade, reperfusão capilar prolongada, pele fria e úmida e agitação. O choque é de início agudo e acontece na fase de defervescência, em geral depois de 2-5 dias de febre. A temperatura frequentemente está abaixo da normal, a pele apresenta-se fria e úmida, e o pulso rápido e débil.

O derrame pleural e ascite são indicadores de evolução para SCD. Dor abdominal intensa é uma queixa freqüente que surge um pouco antes do início do choque. A consciência em geral permanece intacta. O choque é de curta duração. O paciente normalmente morre nas primeiras 24 horas do início do choque ou se recupera rapidamente após uma adequada reposição de fluidos. O choque não tratado resulta em acidose metabólica, hemorragia grave do trato gastrointestinal e de outros órgãos, e um mau prognóstico. A recuperação de uma SCD tratada de forma adequada é rápida e sem complicações; e os sobreviventes se recuperam dentro de 2 a 5 dias, embora se possam detectar derrames pleurais e ascite algum

tempo depois. Durante a fase de convalescença, pode-se observar bradicardia ou arritmia. O curso do DH/SCD é de cerca de 7 a 10 dias.

Manifestações incomuns: complicações

Entre as manifestações incomuns do DH/SCD incluem-se hepatite, encefalite e glomerulonefrite²². Também foi relatada disfunção miocárdica²³.

Comprometimento do sistema nervoso central

O comprometimento do SNC normalmente ocorre em consequência de encefalopatia. Manifesta-se por irritabilidade, letargia, confusão e depressão e, por vezes, convulsão, consciência comprometida/coma e paresia. Frequentemente está associado a choque prolongado com acidose metabólica, distúrbios metabólicos como, por exemplo, hipoglicemia e desequilíbrio eletrolítico (hiponatremia, hipocalcemia). A encefalopatia também pode resultar de anóxia cerebral, edema cerebral, hemorragia intracraniana, e oclusão vascular. Ela pode ser causada por insuficiência hepática aguda ou síndrome de Reye e edema associado a extravasamento pela vasculatura cerebral. No entanto, no dengue, a patogênese da encefalopatia não é muito clara²⁴.

Os sintomas observados vão desde rigidez na nuca, paralisia mononeural até encefalite com convulsões. A ocorrência de encefalite verdadeira devido à invasão direta do cérebro é rara. Em um estudo com 378 pacientes vietnamitas com suspeita de infecção do SNC observou-se que 4,2% estavam infectados com vírus do dengue²⁵. Em um outro estudo com 13 pacientes de dengue com manifestações neurológicas, foram estudados os resultados de exame do líquido cefalorraquidiano desses pacientes. Sete pacientes apresentaram encefalite, dois mielite e quatro síndrome de Guillain-Barre²⁶. Foi relatada paralisia flácida aguda causada por miosite associada ao dengue²⁷.

Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda é motivo de preocupação. O dano hepatocelular pode ser causado diretamente pelo vírus do dengue. Pode-se identificá-la pela rápida mudança do estado de consciência com forte aumento do nível de enzima hepática. Um estudo realizado com crianças na Tailândia mostrou que a infecção por dengue era uma importante causa de insuficiência hepática aguda naquele país²⁸. A taxa de mortalidade foi de 68,6%. Oito dos 24 óbitos (33,3%) foram causados por infecção por dengue²⁸. A rápida recuperação dos pacientes que sobreviveram sugere que se trata mais de síndrome de Reye do que de hepatite viral.

Insuficiência renal aguda

Os rins raramente são afetados na SCD. A maioria dos casos relatados está associada à insuficiência hepática aguda tardia. Outros fatores de risco de insuficiência renal aguda são o uso de drogas nefrotóxicas, hemólise intravascular, como por exemplo, deficiência de G6PD e hemoglobinopatia anormal.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O dengue deve ser levado em consideração sempre que houver doença febril aguda. No início da fase febril, ele pode imitar um largo espectro de doenças febris, incluindo: mononucleose infecciosa, *chikungunya*, *coxsackie* e outras infecções por enterovírus, parvovírus B19, rubéola, sarampo, malária, riquetsia e leptospirose e sepse bacteriana. Além disso, o DH também pode imitar a doença de Kawasaki, a febre amarela, infecções por hantavírus, meningite meningocócica e outras febres hemorrágicas virais. Febre alta aguda por 1-2 dias, rubor facial sem coriza ou qualquer outra manifestação respiratória sugerem a possibilidade de infecção por dengue. Prova do laço positiva (Inflar manguito do esfigmomanômetro a meio termo entre a pressão sistólica e diastólica por alguns minutos. Prova positiva (> 10 petéquias por 2,5 cm²) aumenta a probabilidade. Em situação de epidemia a prova é positiva em 50% no primeiro dia e em 80% dos casos no final da fase febril. Em áreas endêmicas, a especificidade dos critérios da OMS pode ser bem baixa.

Dois sinais clínicos e um resultado laboratorial, ou no mínimo o hematócrito elevado, são suficientes para formar um diagnóstico provisório de DH. Entre eles incluem-se a plaquetopenia (menos de 100.000 células/mm³) e hemoconcentração. O aumento do hematócrito em 20% acima do valor basal pode ser registrado se o hematócrito for monitorado regularmente desde os primeiros estágios da doença. Como os pacientes possivelmente apresentarão sintomas indicativos de DH, uma queda maior do que 20% na hemoglobina ou no hematócrito após a terapia de reposição volumétrica pode ser considerada indicativa de hemoconcentração prévia.

No caso de paciente individual, o diagnóstico clínico é suficiente para se iniciar o tratamento. Pode-se fazer o diagnóstico laboratorial de infecção por dengue detectando-se o vírus ou os anticorpos contra o dengue. Os vírus em circulação ainda podem ser detectados no sangue durante a fase febril (virêmica) (em média 5 dias após o início dos sintomas) e são rapidamente depurados com o surgimento de anticorpos neutralizantes²⁹. O soro sanguíneo é o meio de escolha para exames virológicos e sorológicos. Os testes disponíveis para diagnóstico laboratorial são: 1) para isolamento viral (linhagens de células de mosquito, técnica de inoculação de mosquito e cultura de células da medula óssea), 2) Diagnóstico sorológico (teste de inibição de hemaglutinação, ELISA, teste de fixação de complemento, teste de neutralização, ensaio imunoenzimático de captura de antígeno) e 3) métodos de diagnóstico molecular (RT-PCR)

O isolamento do vírus por cultura de células e imunofluorescência direta não é necessário para diagnóstico de rotina, mas sim para determinar o sorotipo do vírus causador da infecção, para fins de pesquisa e estudos epidemiológicos. O teste ELISA IgM para diagnóstico sorológico tem uma escala de sensibilidade de 83,9-98,4% e especificidade de 100%. No teste de inibição de hemaglutinação, um aumento de quatro vezes ou mais nos níveis de anticorpos sugere infecção por flavivírus (e não um diagnóstico de infecção por dengue). No

entanto, uma dosagem única de anticorpos $> 1/2560$ é aceito como indicador de infecção secundária por dengue caso seja corroborado por um histórico clínico indicativo de dengue.

O diagnóstico por transcrição reversa e reação de polimerase em cadeia (RT-PCR) é indicado para detecção precoce de infecção por dengue quando os anticorpos ainda não forem detectáveis. Ele é menos sensível do que o isolamento viral durante os primeiros dias do quadro febril, mas depois de 5 dias de febre, ele é mais sensível do que o isolamento viral, permitindo uma rápida detecção no espaço de 24 horas e sendo capaz de detectar vírus em febres de até 7-8 dias. É indicado em estudos epidemiológicos, uma vez que os sorotipos do dengue podem ser identificados sem reação cruzada com outros flavivírus³⁰.

A OMS define caso confirmado como aquele que apresentou identificação viral positiva e/ou teste sorológico para

anticorpos inibidores da hemaglutinação ≥ 1.280 ou teste ELISA IgM/IgG positivo em soro sanguíneo na convalescença.

Tratamento

A OMS publicou documento com as diretrizes para tratamento da dengue e do DH/SCD³¹. As diretrizes são fáceis de aplicar, podendo ser utilizadas em qualquer hospital até que o paciente seja internado na unidade de tratamento intensivo (UTI). As indicações para internação são mostradas na Tabela 1 e os passos para manejo do paciente na fase febril são mostrados na Tabela 2.

O tratamento do dengue na fase febril é sintomático. A febre é tratada com paracetamol (Tabela 2). Os salicilatos e outros antiinflamatórios não-esteróides devem ser evitados, pois predis põem a criança a sangramento das mucosas. No

Tabela 1 - Pacientes de dengue de alto risco e com indicação para hospitalização/UTI

Pacientes de dengue de alto risco que precisam de cuidados especiais

Lactentes com menos de 1 ano

Pacientes obesos/com sobrepeso

Hemorragia intensa

Alteração de consciência, especialmente com inquietação, irritação ou coma

Com doença de base, ex: talassemia, deficiência de G6PD, doença cardíaca

Indicação para hospitalização

Preocupação excessiva da família ou impossibilidade de acompanhamento extremamente fraco, não consegue comer ou beber, não ingere líquidos/se alimenta mal

Sangramento espontâneo

Contagem de plaquetas ≤ 100.000 células/mm³ e/ou Ht elevado 10-20%

Piora clínica na defervescência

Dor abdominal intensa/vômitos

Desidratação significativa exigindo reposição endovenosa de fluidos

Internação imediata se houver sinais de choque. Esses sinais são:

Pulso rápido e ausência de febre

Tempo de reperfusão capilar prolongado

Pele fria e úmida, mosqueada

Pressão de pulso ≤ 20 mmHg, por exemplo: 100/80

Hipotensão

Oligúria, anúria por 4-6 horas

Alteração de consciência: desde sonolência até estupor, inquietação, irritabilidade (encefalopatia)

Adaptado do *Manual de Prevenção e Controle do Dengue e do Dengue hemorrágico*, da Organização Mundial da Saúde¹⁶.
UTI = unidade de tratamento intensivo.

caso de epidemias, todos os pacientes com dengue requerem acompanhamento regular por um médico de atenção primária para a detecção precoce do DH. O profissional da saúde deve monitorar o paciente para detectar manifestações clínicas de DH/SCD e, se possível, com contagem de hematócrito e de plaquetas. Todo paciente que apresentar extremidades frias, inquietação, dor abdominal aguda, diurese diminuída, sangramento e hemoconcentração deve ser hospitalizado. As crianças que apresentarem aumento de hematócrito e plaquetopenia sem sintomas clínicos também devem ser inter-

nadas. Também se deve estimular as crianças a aumentar a ingestão de líquidos. Como não há medicação antiviral específica para infecções por dengue, a terapia de suporte e agressiva de reposição de fluidos é fundamental para o manejo da doença. O reconhecimento precoce dessas condições é vital para a redução dos índices de mortalidade.

O aspecto mais importante do tratamento do paciente no início de fase crítica ou na SCD é proporcionar cuidados intensivos com um monitoramento constante da pressão arterial,

Tabela 2 - Passos no manejo da fase febril

Descanso, fluidos via oral

Redução da febre: Aplicação de esponja morna após dose de paracetamol 10-15 mg/kg/dia para febre alta $\geq 39^{\circ}$ C, a cada 4 a 6 horas

Suporte nutricional: Dieta branda, nutritiva e balanceada, sucos e solução eletrolítica – a água não é recomendada. Evitar alimentos e bebidas de coloração preta ou vermelha (pode gerar confusão com sangramentos)

Outras terapias sintomáticas e de suporte

Domperidona – 1 mg/kg/dia dividida em 3 doses, caso houver vômito intenso por 1-2 dias.
Uma dose única pode ser adequada

Bloqueadores H2 (ranitidina) – recomendados se houver sangramento gastrointestinal

Antibiótico – não necessário, pois pode causar complicações

Esteróides são inefazes na prevenção do choque no DH. Pode causar dano

Fluidos via endovenosa: Em caso de dúvida, administre fluidos por via endovenosa, com base no hematócrito seriado, pressão arterial e débito urinário. O volume de fluidos deve ser ajustado para tratar desidratação isotônica de leve a moderada (déficit de 5-8%), apenas corrija a desidratação e suspenda tão logo possível

Caso seja liberado para voltar para casa – Alerta quanto a sinais e sintomas de choque e peça que retorne imediatamente se algum deles ocorrer:

Piora clínica na defervescência (ausência de febre ou febre baixa)

Sangramento de qualquer tipo

Vômitos ou dor abdominal intensos

Sede intensa

Sonolência, paciente dorme a toda hora

Recusa a se alimentar ou ingerir líquidos

Pele e extremidades frias e úmidas, inquietação, lactente irritadiço, diminuição da diurese ou anúria por 4-6 horas

Mudanças comportamentais, por exemplo, confusão, uso de linguagem chula

Preferencialmente, acompanhamento diário – a partir do terceiro dia da doença até apresentar-se afebril por 24-48 horas. Aspectos importantes a avaliar

Histórico de sangramento, dor abdominal, vômito, apetite, ingestão de líquidos e diurese.

Avaliação física: sinais vitais, aumento de volume do fígado e sensibilidade à palpação

Contagem de plaquetas: Contagem de leucócitos ≤ 5.000 células/mm³ com linfocitose e aumento de linfócitos atípicos – e contagem de plaquetas ≤ 100.000 células/mm³ – anunciam entrada na fase crítica. Ht aumentado 10-20% - indica que o paciente está na fase crítica

Testes de função hepática em pacientes com alterações de consciência, inquietação, confusão e irritabilidade

Tabela 3 - Passos no manejo da fase crítica/DH e síndrome de choque associada ao dengue**Medidas gerais**

Administrar oxigênio via máscara facial/cânula nasal em todos casos de choque efetivo ou iminente. Deve ser dada preferência para ventilação nasal com pressão positiva contínua das vias aéreas se houver insuficiência respiratória aguda associada à SCD.

Monitoramento freqüente

Parar sangramento com técnica adequada, como por exemplo tamponamento nasal anterior no caso de epistaxe profusa

Evitar procedimentos invasivos às cegas, como por exemplo inserção de tubo nasogástrico, lavagem estomacal

Cuidados essenciais de enfermagem

Em alguns casos é necessário administrar sedativo para conter crianças muito agitadas. Recomenda-se hidrato de cloral (12,5-50 mg/kg), via oral ou retal. Deve-se evitar sedativos de ação prolongada.

Monitoramento de crianças com DH/SCD

Sinais vitais a cada 15-30 minutos até que estabilizados; depois disso, a cada 1-2 horas

Hematócrito a cada 2 horas por 6 horas; depois disso, a cada 4 horas até que o paciente esteja estabilizado Monitorar a cada 12 horas a recuperação

Ficha para controle de fluidos: tipo de fluido, quantidade, taxa de infusão, etc.

Débito urinário preciso

Eletrólitos séricos e gasometria a cada 12 horas

Testes de perfil de CIVD e função hepática, se e quando indicados

Pesagem a cada 12 horas

Providenciar exames laboratoriais

Nos casos de DH sem complicações, a contagem de plaquetas e hematócrito são os dois únicos testes necessários

Nos casos de DH com alto risco de complicações,

Tipagem sangüínea/realização de provas cruzadas

Glicose sangüínea

Eletrólitos (Na, Ca, K, CO₂)

Teste de função hepática

Teste de função renal (uréia, creatinina, ácido úrico)

Gasometria arterial

Coagulograma (TTP, TP, TT)

Fluido EV

Os fluidos EV somente devem ser administrados quando o paciente entrar na fase crítica: plaquetopenia \leq 100.000, Ht elevado 10-20%.

Fluido EV administrado antes da fase crítica não previne o choque, mas pode causar excesso de fluidos

Tipo de fluido EV: Solução salina isotônica (NaCl ou solução de Ringer lactato)

Para lactentes sem choque – solução salina N/2 em solução glicosada a 5%; soluções coloidais em pacientes que já tiveram sobrecarga volumétrica: derrame pleural maciço.

Taxa de reposição de fluidos – mínimo necessário para manter um volume circulatório eficiente, quantidade excessiva irá extravasar para as cavidades pleural e peritoneal

Taxa inicial de administração

SCD grau III – 10 mL/kg/hora durante 1-2 horas

grau IV – fluxo livre ou dose em bolo EV 20 mL/kg até que se possa medir a PA (normalmente dentro de 5-15 minutos), então diminuir a taxa para 10 mL/kg/hora durante 1-2 horas

Paciente sem choque: manutenção normal ou + 5% déficit, então diminuir a taxa ao mínimo depois de 2-4 horas, se possível. Peso < 15 kg: taxa de 4-7 mL/kg/hora, Peso 15-40 kg: taxa de 3-5 mL/kg/hora

Colóides: Taxa inicial é de 10 mL/kg/hora. Isso irá reduzir o Ht em cerca de 10 pontos percentuais, por exemplo de 53 para 43%. Depois disso, reduzir para 5 e então para 3 mL/kg/hora

Aumentar ou diminuir a taxa de fluido EV de acordo com: manifestações clínicas de choque, hematócrito, diurese

Se não houver resposta a fluidos EV: Avaliar e corrigir

Extravasamento plasmático profuso

Sangramento interno oculto – diminuição do Ht

Hipoglicemia – Glicose sangüínea < 60 mg%

Hiponatremia, hipocalcemia - eletrólitos

Acidose – na gasometria indica acidose metabólica

Duração da infusão de fluido EV: entre 24-48 horas já que perda plasmática pode continuar por 24-48 horas. Suspender quando hematócrito cair para cerca de 40% e os sinais vitais estiverem estáveis. Um bom fluxo urinário indica que há suficiente volume em circulação. A reabsorção de plasma extravasado ocorre 48 horas após o término do choque (que se manifesta por nova queda do hematócrito após suspensão dos fluidos endovenosos), podendo ocorrer hipervolemia, edema pulmonar ou insuficiência cardíaca se for administrado mais fluido. *É extremamente importante que uma queda do hematócrito nessa fase mais tardia não seja interpretada como um sinal de sangramento interno.* Nessa fase, pulso forte, pressão arterial regular e diurese adequada são bons sinais. A volta do apetite no paciente também é sinal de recuperação.

Tabela 3 - Passos no manejo da fase crítica/DH e síndrome de choque associada ao dengue (*cont.*)**Transfusão de sangue e de plaquetas**

A indicação para administração de sangue total fresco ou concentrado de hemácias são perda sangüínea > 10% (6-8 mL/kg), hemólise, sangramento interno oculto

Dose: sangue total fresco 10 mL/kg/dose, concentrado de hemácias 5 mL/kg/dose

Indicação para transfusão de plaquetas: hemorragia significativa com plaquetopenia ou se contagem de plaquetas for inferior a 10.000/mm³ (10-20 mL/kg de plaquetas). Uma leve diminuição na contagem de plaquetas normalmente não está associada a sangramento significativo. As plaquetas voltam ao normal em 7-9 dias. Somente 0,4% dos pacientes com DH precisam de transfusão de plaquetas.

Critérios para alta do paciente

Ausência de febre por no mínimo 24 horas sem uso de medicamento antifebril

No mínimo 3 dias após recuperação do choque: pulso, pressão arterial e frequência respiratória estáveis

Ausência de desconforto respiratório por derrame pleural e ausência de ascite.

Ausência de indícios de sangramento externo ou interno

Diurese adequada e hematócrito estável

Contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³

Convalescença do exantema petequeal confluyente

CIVD = coagulação intravascular disseminada; DH = dengue hemorrágico; EV = endovenoso; SCD = síndrome do choque associada ao dengue; TP = tempo de protombina; TTP = tempo parcial de tromboplastina.

hematócrito, contagem de plaquetas, débito urinário, manifestações hemorrágicas, e grau de consciência (Tabela 3). Com a reposição adequada de fluidos, a SCD pode ser rapidamente revertida. Num estudo retrospectivo realizado na Índia com 858 pacientes de dengue/DH internados durante o período do estudo, 109 casos apresentaram formas graves da doença e precisaram ser internados na UTIP. A indicação mais comum para internação na UTIP foi choque persistente (39 pacientes), seguido de necessidade de ventilação com pressão positiva em 29 pacientes (10 dos quais tiveram síndrome de desconforto respiratório agudo [SDRA]) e sintomas neurológicos em 24 pacientes. Todos os pacientes apresentaram plaquetopenia³².

No hospital todas crianças sem hipotensão (DH graus I e II) deveriam receber oxigênio e fluidos. Em um pequeno estudo randomizado de pacientes de SCD agravada por insuficiência respiratória, observou-se que a CPAP nasal era melhor do que oxigênio via máscara facial³². A CPAP nasal reduziu a necessidade de intubação e ventilação³³.

A solução de Ringer lactato a 7 mL/kg é infundida durante uma hora. Após uma hora, se o hematócrito diminuir e os parâmetros vitais melhorarem, a infusão de fluidos deve ser reduzida para 5 mL/kg na hora seguinte e para 3 mL/kg por 24-48 horas. Quando o paciente estiver estabilizado, indicado por pressão arterial normal, ingestão de líquidos e diurese satisfatórias, a criança pode receber alta (Figura 1). Se em uma hora o hematócrito estiver aumentando e os parâmetros vitais não indicam melhora, aumenta-se a infusão para 10 mL/kg durante a hora seguinte. Caso ainda não houver melhora, aumenta-se ainda mais a taxa de infusão para 15 mL/kg durante a terceira hora. Em não se observando melhora nos parâmetros vitais e no hematócrito ao final de 3 ho-

ras, administram-se colóides ou infusão de plasma (10 mL/kg) (Figura 1). Uma vez estabilizados os sinais vitais e o hematócrito, a taxa de infusão é gradualmente reduzida e suspensa num período de 24-48 horas.

Em crianças com hipotensão (SCD grau III) infundir solução de Ringer lactato, 10-20 mL/kg, ao longo de uma hora ou administrada em bolo de 20 mL/kg se PA não puder ser detectada (SCD grau IV) (Figura 2). O bolo pode ser repetido duas vezes caso não houver melhora. Se não for observada melhora nos parâmetros vitais e se o hematócrito estiver aumentando, infundir rapidamente colóides a 10 mL/kg. Se o hematócrito estiver caindo, sem haver melhora nos parâmetros vitais, fazer transfusão de sangue, presumindo-se que a ausência de melhora se deve à perda sangüínea oculta (Figura 2). Ao iniciar-se a melhora, diminui-se gradualmente a taxa de infusão.

Um ensaio controlado e randomizado realizado no Vietnã com quatro tipos diferentes de fluidos (dextrana, gelatina, solução de Ringer lactato e NaCl) com 230 crianças com SCD (excluindo aquelas com graves manifestações hemorrágicas) não sugeriu vantagem clara de nenhum tipo específico de fluido³⁴. Houve reações alérgicas em cinco das 56 crianças que receberam gelatina a 3%. Todas as crianças sobreviveram, embora 51 delas apresentassem pressão de pulso ≤ 10 mmHg à admissão. Recentemente, Will et al. realizaram um estudo comparativo randomizado duplo-cego de três fluidos para reanimação de crianças vietnamitas com síndrome do choque associada ao dengue³⁵. 383 crianças com choque moderadamente grave foram selecionadas aleatoriamente para receberem solução de Ringer lactato, dextrana 70 (colóide), ou hidroxietilamido (colóide). 129 crianças com choque grave foram selecionadas para receber um dos colóides.

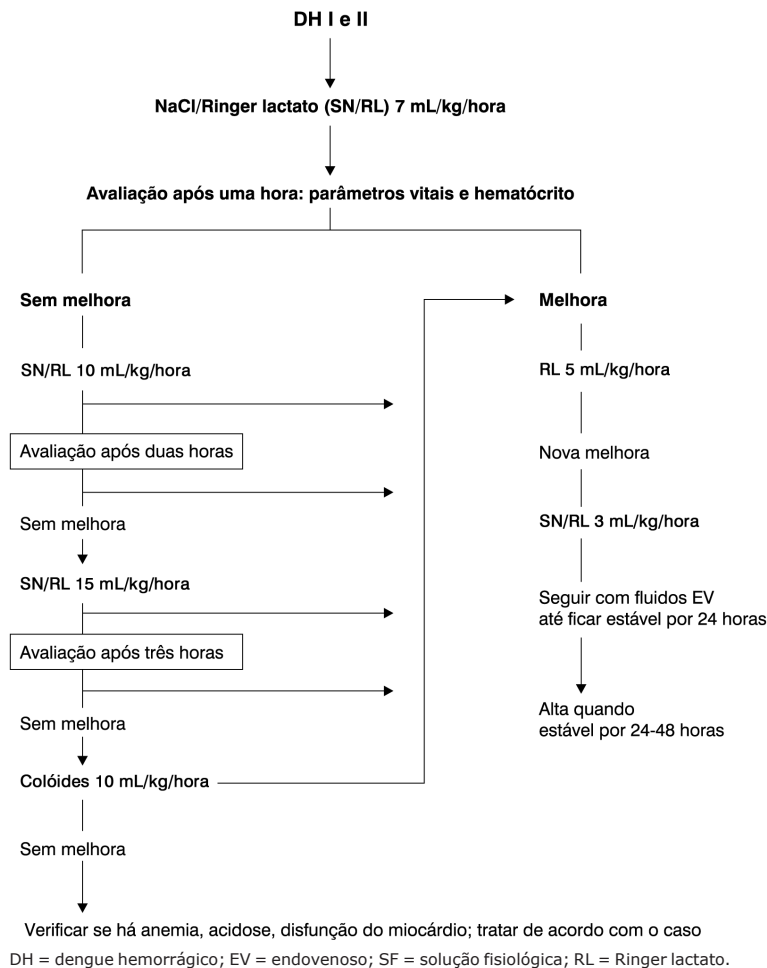


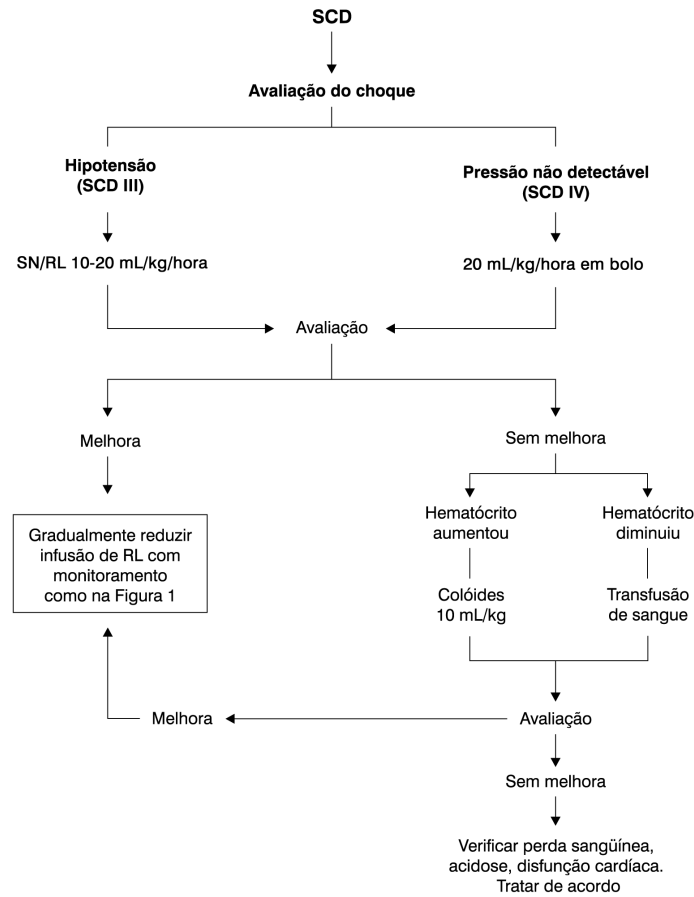
Figura 1 - Algoritmo de infusão endovenosa de fluido no DH

A medida de desfecho primário foi pré-requisito para o colóide de resgate a qualquer momento após administração do fluido do estudo. A taxa de mortalidade foi menor que 0,2% dos casos. A medida de desfecho primário foi semelhante para os diferentes fluidos nos dois grupos de gravidade³⁵. O tratamento com solução de Ringer lactato resultou em melhora menos rápida no nível de hematócrito e em um tempo um pouco maior de recuperação inicial do que o tratamento com uma das duas soluções coloidais; no entanto, não houve diferenças com relação às outras medidas de resposta ao tratamento³⁵. Um número consideravelmente maior de pacientes que recebeu dextrana ao invés de amido apresentou reações adversas. As manifestações hemorrágicas, disfunções de coagulação e gravidade de sobrecarga de fluido foram semelhantes em todos os grupos. Nesse estudo, os autores concluíram que a reanimação inicial com solução de Ringer lactato é aceitável em crianças com síndrome do choque associada ao dengue moderadamente grave³⁵. Em crianças com choque grave pode ser preferível usar hidroxietilamido a 6%; considerando que o uso de dextrana apresenta várias reações adversas.

As diretrizes da OMS são interessantes porque mostram uma abordagem algorítmica de reanimação por fluido no DH

e na SCD. No entanto, a utilidade dessas diretrizes é limitada quando se precisa ir além da reanimação imediata, pois elas não abordam o tratamento das formas complicadas da doença, inclusive o excesso de fluido e falência múltipla dos órgãos, que podem causar deficiência ou levar a óbito. Ranjit et al. avaliaram sua experiência com um novo protocolo em pacientes com DH e SCD. O objetivo do protocolo era o reconhecimento precoce da doença, um manejo imediato e intensivo do choque e a remoção precoce e agressiva de fluido por diurese controlada ou diálise, no caso de edema generalizado³⁶.

Os pacientes refratários à reposição de fluidos podem apresentar disfunção miocárdica e desempenho ventricular esquerdo diminuído, o que pode facilmente ser detectado pela ecocardiografia^{23,37}. Uma baixa contagem de plaquetas pode não ser indicativa de sangramento^{38,39}. Não se deve fazer transfusão de sangue ou de plaquetas somente com base na contagem de plaquetas³⁶. A infusão de plaquetas em crianças com plaquetopenia grave e ausência de sangramento significativo não alteram a evolução⁴⁰. A infusão de plasma fresco congelado e concentrado de plaquetas pode ser benéfico em pacientes com coagulação intravascular disseminada. O tratamento com metilprednisolona não mostrou



SCD = síndrome do choque associada ao dengue; SF = solução fisiológica; RL = Ringer lactato.

Figura 2 - Algoritmo de infusão endovenosa de fluido na SCD

nenhum benefício num ensaio duplo-cego controlado por placebo em pacientes com SCD⁴¹. O tratamento das complicações é mostrado na Tabela 4.

Prognóstico

Podem ocorrer morbidade e mortalidade significativas caso não houver identificação precoce e monitoramento das formas graves. Se não tratadas, a mortalidade entre pacientes com DH ou SCD pode chegar a 40-50%. A identificação precoce da doença, um cuidadoso monitoramento e fluidoterapia adequada reduzem a taxa de mortalidade a 1%. Se o quadro de choque for identificado quando a pressão de pulso começar a diminuir e forem administrados fluidos via endovenosa, a evolução será excelente. A recuperação é rápida e a maioria dos pacientes se recupera em 24-48 horas sem nenhuma seqüela. A evolução pode não ser tão boa se o paciente apresentar extremidades frias. A maioria dos óbitos no DH e SCD é causada por choque prolongado, hemorragia profusa, excesso de fluido e insuficiência hepática aguda com encefalopatia. Choque refratário grave, CIVD, SDRA, insuficiência hepática e manifestações neurológicas, isoladamente ou combinadas, foram as causas mais comuns de óbito

em uma série recente³². A taxa de mortalidade é alta devido à escassez de equipes médicas experientes.

Prevenção e controle

Atualmente, não há medicação ou vacina específica disponível para combater o vírus do dengue. Seu controle depende basicamente do controle do vetor.

- 1) Mudanças ambientais: Melhoria do abastecimento de água, proteção antimosquito para caixas d’água, cisternas e reservatórios subterrâneos.
- 2) Proteção pessoal: vestuário de proteção, inseticidas em pastilhas, inseticidas em espiral (piretro), repelentes, como por exemplo DEET, permetrina impregnada em tecido, mosquiteiros e cortinas tratados com inseticida.
- 3) Controle biológico: Por meio de peixes larvófagos: *Gambria affinis* e *Peorilia reticulata*. Bactérias: Linhagens de *Bacillus thuringiensis* H-14 e *Bacillus sphaericus* em águas poluídas.
- 4) Controle químico: Grânulos de temefós 1%.

Pulverização com malathion, fenitrotion, pirimifós (somente em grandes epidemias de DH).

Reguladores do crescimento de insetos – interferem no desenvolvimento dos estádios imaturos do mosquito na fase larval ou destroem a pupa.

Vacinas

Foi realizado na Tailândia um ensaio com vacina tetravalente com vírus DEN vivo atenuado. Depois da terceira dose, houve soroconversão em 89% dos indivíduos. O ensaio sugeriu que essa vacina tem reatividade moderada mas improvável e altas taxas de soroconversão para os quatro sorotipos de vírus DEN. Ela provoca 80-90% de soroconversão para os quatro sorotipos depois da administração de duas doses em crianças pequenas⁴². A segunda vacina, produzida pelo Walter Reed Army Institute of Research dos EUA e licenciado pela GlaxoSmithKline, produziu taxas similares de soroconversão em voluntários adultos. Mas a base molecular de atenuação dessas vacinas não é bem compreendida e acredita-se que a

interferência na replicação dos sorotipos e/ou interferência na imunestimulação podem levar ao desequilíbrio da resposta imune, resultando em uma proteção incompleta e aumento da gravidade da doença. Além disso, preocupa-nos o retorno à virulência devido à mutação ou recombinação entre os componentes da vacina ou com vírus selvagens.

Questões futuras

O dengue é um grave problema de saúde pública que causa elevados gastos por causa da falta temporária ao trabalho e que prejudica o desenvolvimento regional e nacional⁴³. É necessário se fazer uma melhor avaliação do custo econômico da doença. Os dados sobre DH e SCD em crianças são bastante limitados. É preciso uma melhor compreensão da imunopatogênese nesse grupo imunologicamente diferenciado. São necessários estudos clínicos que definam o papel da disfunção miocárdica e dos agentes inotrópicos e do suporte vasoativo na SCD refratária à terapia de reposição de fluidos e uma avaliação das imunoglobulinas específicas para tratar a plaquetopenia.

Tabela 4 - Tratamento das complicações

Desequilíbrio eletrolítico

Hiponatremia

Hipocalcemia – Gluconato de cálcio a 10%, 1 mL/kg/dose, EV infundir lentamente a cada 6 horas

Excesso de fluido: evitar as causas usuais de excesso de fluido, ou seja:

Fluidoterapia EV precoce – na fase febril

Uso excessivo de soluções hipotônicas

Não redução na taxa do fluido EV após reanimação inicial

Perda sangüínea substituída por fluidos em casos de sangramento oculto

Remoção criteriosa dos fluidos com colóides e diurese controlada (furosemida 1 mg/kg infundida por 4 horas) ou diálise

Grandes derrames pleurais, ascite

Titulação cuidadosa dos fluidos endovenosos

Grandes derrames pleurais na fase de recuperação após 48 horas – pequenas doses de furosemida (0,25-0,5 mg/kg a cada 6 horas por uma 1 a 2 doses). Evitar inserção de drenos intercostais e intubação traqueal

Coagulação intravascular disseminada

Alguns pacientes gravemente doentes, com sangramento e CIVD, beneficiaram-se da terapia com heparina e crioprecipitado (1 unidade por 5 kg de peso corporal) seguido de plaquetas (4 unidades/m² ou 10-20 mL/kg) dentro de uma hora e plasma fresco congelado (PFC – 10-20 mL/kg). Avaliação clínica freqüente e perfil de coagulação regular (PT, TTPA, fibrinogênio, plaquetas e produtos da degradação da fibrina [PDFs]) são obrigatórios, como indicado

Referências

- World Health Organization. *Strengthening implementation of the global strategy for dengue fever and dengue haemorrhagic fever, prevention and control. Report of the informal consultation*, 18–20 October 1999. Geneva: WHO; 1999.
- World Health Organization. *Scientific working group on dengue*. Meeting report, Geneva, Switzerland, 3-5 April 2000. Geneva: WHO; 2000.
- Chang GJ. Molecular biology of dengue viruses. In: *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Gubler DJ, Kuno G, eds. Cambridge: CAB International; 1997. p. 175-98.
- Feres VC, Martelli CM, Turchi MD, Junior JB, Nogueira RM, Rocha BA, et al. *Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003*. *J Clin Virol*. 2006;37:179-83.
- Thavara U, Tawatsin A, Chansang C, Kong-ngamsuk W, Paosriwong S, Boon-Long J, et al. *Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand*. *J Vector Ecol*. 2001;26:172-80.
- Perich MJ, Davila G, Turner A, Garcia A, Nelson M. *Behavior of resting Aedes aegypti (culicidae: diptera) and its relation to ultra-low volume adulticide efficacy in Panama City, Panama*. *J Med Entomol*. 2000;37:541-6.
- Vezzani D, Schweigmann N. *Suitability of containers from different sources as breeding sites of Aedes aegypti (L) in a cemetery of Buenos Aires City, Argentina*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97:789-92.
- King CA, Marshall JS, Alshurafa H, Anderson R. *Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line*. *J Virol*. 2000;74:7146-50.
- Hayes EB, Gubler DJ. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:311-7.
- Libraty DH, Young PR, Pickering D, Endy TP, Kalayanaroj S, Green S, et al. *High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with the development of dengue hemorrhagic fever*. *J Infect Dis*. 2002;186:1165-8.
- Ho Lj, Wang JJ, Shaio MF, Kao CL, Chanq DM, Han SW, et al. *Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production*. *J Immunol*. 2001;166:1499-506.
- Chakravarti A, Kumaria R. *Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha & interferon-gamma in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak*. *Indian J Med Res*. 2006;123:25-30.
- Lin CF, Lei HY, Shiau AL, Liu HS, Yeh TM, Chen SH, et al. *Endothelial cells apoptosis induced by antibodies against dengue virus nonstructural protein I via production of nitric oxide*. *J Immunol*. 2002;169:657-64.
- Halstead SB. *Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology*. *Science*. 1998;239:476-81.
- World Health Organization. *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
- World Health Organization. *Prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever: comprehensive guidelines*. WHO regional publication, SEARO, No 29, 1999.
- Campagna D de S, Miagostovich MP, Siqueira MM, Cunha RV. *Etiology of exanthema in children in a dengue endemic area*. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:354-8.
- Wang WK, Chen HL, Yang CF, Hsieh SC, Juan CC, Chang SM, et al. *Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever*. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1023-30.
- Pan American Health Organization. *Guidelines for the prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas*. Washington, DC: PAHO; 1994.
- Pande JN, Kabra SK. *Dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome*. *Natl Med J India*. 1996;9:256-8.
- Kabra SK, Jain Y, Pandey RM, Madhulika, Singhal T, Tripathi P, et al. *Dengue hemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999;93:294-8.
- Nimmannitya S. *Clinical manifestations of dengue/dengue hemorrhagic fever*. In: *Monograph on dengue/dengue hemorrhagic fever*. New Delhi: WHO; 1993. p. 48-54.
- Kabra SK, Juneja R, Madhulika, Jain Y, Singhal T, Dar L, et al. *Myocardial dysfunction in children with dengue haemorrhagic fever*. *Natl Med J India*. 1998;11:59-61.
- Guzman MG, Kouri G. *Dengue: an update*. *Lancet Infect Dis*. 2001;2:33-42.
- Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, Kneen R, Thao LT, Raengsakulrach B, et al. *Neurological manifestations of dengue infection*. *Lancet*. 2000;355:1053-9.
- Soares CN, Faria LC, Peralta JM, de Freitas MR, Puccioni-Sohler M. *Dengue infection: neurological manifestations and cerebrospinal fluid (CSF) analysis*. *J Neurol Sci*. 2006;249:19-24.
- Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, Shankar SK. *Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis?* *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2005;6:357-61.
- Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. *Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children*. *Ann Trop Paediatr*. 2006;26:17-23.
- Guzman MG, Kouri G. *Advances in dengue diagnosis*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3:621-7.
- Lolekha R, Chokephaibulkit K, Yoksan S, Vanprapar N, Phongsamart W, Chearskul S. *Diagnosis of dengue infection using various diagnostic tests in the early stage of illness*. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;2:391-5.
- Guidelines for treatment of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in small hospitals. Geneva: WHO; 1999.
- Kamath SR, Ranjit S. *Clinical features, complications and atypical manifestations of children with severe forms of dengue hemorrhagic fever in South India*. *Indian J Pediatr*. 2006;73:889-95.
- Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, Poulsen A, Tien NM, Tuan HM, et al. *Randomized comparison of oxygen mask treatment Vs nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure*. *J Trop Pediatr*. 2002;6:335-9.
- Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nquyen VM, Chu VT, et al. *Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour*. *Clin Infect Dis*. 2001;32:204-13.
- Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. *Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome*. *N Engl J Med*. 2005;353:877-89.
- Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I. *Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol*. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:412-9.

37. Khongphatthanayothin A, Suesawalak M, Muangmingsook S, Bhattarkosol P, Pancharoen C. [Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: an echocardiographic study](#). *Intensive Care Med.* 2003;4:570-4.
38. Halstead SB. [Dengue](#). *Curr Opin Infect Dis.* 2002;5:471-6.
39. Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. [Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections](#). *J Pediatr.* 2002;5:629-31.
40. Kabra SK, Jain Y, Madhulika, Tripathi P, Singhal T, Broor S, et al. [Role of platelet transfusion in dengue hemorrhagic fever](#). *Indian Pediatr.* 1998;35:452-4.
41. Tassniyom S, Vaanawathan S, Chirawatkal V, Rojanasuphot S. [Failure of high dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo controlled double blind study](#). *Pediatrics.* 1993;92:111-5.
42. Monath T, McCarthy K, Bedford P, Johnson CT, Nichols R, Yoksan S, et al. [Clinical proof of principle for ChimeriVax TM: recombinant live, attenuated vaccines against Flavivirus infections](#). *Vaccine.* 2002;20:1004-18.
43. Anez G, Balza R, Valero N, Larreal Y. [Economic impact of dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Zulia, Venezuela, 1997-2003](#). *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19:314-20.
44. Halstead SB, Lan NT, Myinet TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. [Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored](#). *Emerging Infect Dis.* 2002;8:1474-9.

Correspondência:

Sunit Singhi

Professor, Department Of Pediatrics

Head, Pediatric Emergency and Intensive care

Advanced Pediatrics Centre

Post graduate Institute of Medical Education And Research

Chandigarh 160012, India

Tel.: +91 172 2755302, +91 172 2715619

Fax: +91 172 2744401 (Attention Dr S Singhi)

E-mail: drsinghi_chd@dataone.in, sunit.singhi@gmail.com