

# Manifestações clínicas da febre hemorrágica da dengue associada aos principais sorotipos virais

*Clinical manifestations of the dengue hemorrhagic fever associated with circulating viral serotypes*

Fabício Drummond Vieira da Silva<sup>1</sup>, Daniel Lemos Soares<sup>2</sup>, Sandra Maria Campos de Jesus<sup>3</sup>, Arlene de Jesus Mendes Caldas<sup>4</sup>, Dorlene Maria Cardoso de Aquino<sup>4</sup>, Cristina de Andrade Monteiro<sup>5</sup>

## Resumo

**Introdução.** Dentre as doenças transmitidas por vetores, a dengue tornou-se um problema de saúde pública. Cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas onde os vírus da doença podem ser transmitidos. **Objetivo.** Descrever os sinais clínicos da Febre Hemorrágica da Dengue com a presença dos diversos sorotipos virais circulantes no município de São Luís - MA, entre os anos 2002-2006. **Métodos.** Estudo retrospectivo com 194 casos de Febre Hemorrágica da Dengue, os dados foram coletados do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN), junto a Superintendência de Vigilância Epidemiológica (SVE) de São Luís. **Resultados.** Dos 194 casos analisados 131 (67,5%) ocorreram em 2006. Nos anos estudados todos os casos apresentaram febre; o surgimento de petéquias foi a manifestação hemorrágica mais frequente, sendo que em 2005 correspondeu a 70,3% dos casos; sangramento gastrointestinal e outras hemorragias destacaram-se em 2006 com 47 casos (35,9%) e 19 casos (14,5%) respectivamente. Houve um aumento dos sinais de extravasamento plasmático a partir de 2004, sendo que, 66 (50,4%) casos apresentaram derrame pleural neste ano e, 86 (85,6%) apresentaram ascite em 2006. Nos cinco anos do estudo circularam os sorotipos virais DEN-1, DEN-2 e DEN-3. Ocorreu circulação simultânea de sorotipos em 2003 (DEN-1 e DEN-3) e em 2006 (DEN-2 e DEN-3). Com a circulação do DEN-3 ocorreu aumento qualitativo e quantitativo da sintomatologia clínica. **Conclusão.** A circulação simultânea de diferentes sorotipos virais pode aumentar o aparecimento de formas clínicas mais graves.

**Palavras-chaves:** Febre hemorrágica da dengue. Vírus da Dengue. Epidemiologia.

## Abstract

**Introduction.** Among the diseases transmitted by vectors, dengue became a public health problem. About 2.5 billion people live in areas where the virus can be transmitted. **Objective.** To describe the clinical signs of dengue hemorrhagic fever in the presence of different serotypes circulating in the municipality of São Luís - MA, from 2002 to 2006. **Methods.** Retrospective study with 194 cases of dengue hemorrhagic fever. Data were collected from the national notifiable disease system (SINAN), along with the bureau of epidemiologic surveillance (EVS) of São Luís. **Results.** Out of 194 cases, 131 (67.5%) occurred in 2006. During the study all cases had fever symptoms. The appearance of petechiae was the most frequent hemorrhagic manifestation, which accounted for 70.3% of cases in 2005. Gastrointestinal bleeding and other hemorrhages were the most frequent manifestations in 2006, with 47 cases (35.9%) and 19 cases (14.5%) respectively. There was an increase in signs of plasma extravasation from 2004, being 66 (50.4%) cases with pleural effusion in that same year, and 86 (85.6%) with ascites in 2006. The viral serotypes DEN-1, DEN-2 and DEN-3 circulated during the five years of study. Simultaneous circulation of serotypes DEN-1 and DEN-3 occurred in 2003 and the DEN-2 and DEN-3 in 2006. The quality and quantity increasing of clinical symptoms was due the circulation of DEN-3. **Conclusion.** The simultaneous circulation of different serotypes may increase the appearance of more severe clinical manifestations.

**Keywords:** Dengue hemorrhagic fever. Dengue virus. Epidemiology.

## Introdução

Dentre as doenças transmitidas por vetores, a dengue tornou-se um problema de saúde pública não somente no Brasil, mas também em diversos países do mundo, pois cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem nas áreas onde os vírus da doença podem ser transmitidos<sup>1</sup>.

Ainda existem diversas questões a serem esclarecidas sobre a doença, desde a eliminação dos locais onde os mosquitos se reproduzem até o combate à cadeia de transmissão da doença com o desenvolvimento de políticas nacionais de controle da mesma<sup>2</sup>.

Diversos fatores concorrem para as recorrentes formações de epidemias de dengue nos países tropicais e subtropicais dentre os quais se destacam a proliferação do mosquito *Aedes aegypti*, o rápido crescimento demográfico associado à intensa e desordenada

urbanização, a inadequada infra-estrutura urbana, o aumento da produção de resíduos não-orgânicos, os modos de vida na cidade, a debilidade dos serviços e campanhas de saúde pública, bem como o despreparo dos agentes de saúde e da população para o controle da doença<sup>1,2</sup>.

Por outro lado, o vetor desenvolve resistências cada vez mais evidentes às diversas formas de seu controle<sup>1</sup>. Os quatro sorotipos de vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) são agentes etiológicos da dengue e da dengue hemorrágica, mas apenas os sorotipos DEN-1, 2 e 3 são encontrados no Brasil<sup>3</sup>.

Atualmente todos os sorotipos do vírus da dengue estão presentes no continente americano. Em 2001, o Brasil reportou mais de 390.000 casos, sendo mais de 670 deles de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD)<sup>4</sup>. Um número crescente de pessoas está exposto ao vetor, especialmente em áreas de rápido crescimen-

<sup>1</sup> Biólogo. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>2</sup> Enfermeiro. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil - UFMA.

<sup>3</sup> Enfermeira. Especialista em Saúde da Família.

<sup>4</sup> Doutora em Patologia Humana. Docente da UFMA.

<sup>5</sup> Doutora em Genética Molecular e de Microorganismos

Contato: Dorlene Maria Cardoso de Aquino. E-mail: dorlene@elo.com.br

to populacional e que apresentem condições propícias à proliferação dos mosquitos, como, por exemplo, a existência de reservatórios de água parada<sup>4,5</sup>.

A ocorrência das formas hemorrágicas da dengue tem sido, em parte, explicada pela presença de anticorpos devido às infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus da dengue. De acordo com essa teoria, na presença de anticorpos contra um sorotipo, a resposta imunológica do indivíduo sensibilizado seria ampliada pela segunda infecção. Embora existam algumas evidências clínicas e epidemiológicas que corroboram essa hipótese, tem-se observado que outros fatores também podem estar relacionados com as manifestações clínicas das formas hemorrágicas da dengue, tais como virulência das cepas do agente co-morbidade, fatores genéticos, estado nutricional, entre outros<sup>5,6</sup>.

Segundo as diretrizes da OMS<sup>7</sup>, configura-se caso de FHD quando forem preenchidos todos os seguintes critérios clínicos: febre aguda, qualquer manifestação hemorrágica, plaquetopenia ( $\leq 100.000$  plaquetas por  $\mu\text{L}$ ) 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).

A FHD normalmente inicia com uma elevação repentina da temperatura do corpo e outros sintomas idênticos aos do dengue clássico. Ocasionalmente se observam também hepatomegalia e esplenomegalia, principalmente em lactentes. A caracterização 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. A hemorragia gastrointestinal pode ser observada nos casos graves. O sangramento pode eventualmente estar mascarado; a hemorragia intracraniana é rara. Na FHD, o sangramento pode não estar correlacionado com a contagem de plaquetas e normalmente ocorre depois que a febre amainou.

No Estado do Maranhão, há infestação por *Aedes aegypti* em 73,3% dos municípios. Destes, 31 são prioritários para as ações de controle da dengue, dentre eles a Capital, São Luís. Além disso, há a circulação de três sorotipos virais: DENV-1, DENV-2, DENV-3.

O município de São Luís apresenta uma grande concentração de indivíduos suscetíveis, ou seja, sob o risco de epidemias de dengue uma vez que possui condições ambientais favoráveis a proliferação do *Aedes aegypti*. Isso evidencia a possibilidade concreta de aumento das formas mais graves e letais dessa doença. Considerando este quadro, este trabalho tem como objetivo descrever os sinais clínicos da FHD com a presença dos diversos sorotipos virais circulantes no município de São Luís.

## Métodos

Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo de abordagem quantitativa. A pesquisa foi realizada na Superintendência de Vigilância Epidemiológica de São Luís (SVES), órgão vinculado a Secretária Municipal de São Luís (SEMUS) a partir de dados secundários das fichas de notificação de dengue, armazenadas no Sistema de Agravos Notificáveis (SINAN), dos casos notificados entre janeiro de 2002 a dezembro de 2006.

O município de São Luís situa-se ao norte do Estado, na Ilha do Maranhão (2° 31'LS e 44° 18'WL), numa planície litorânea marcada por mangues e praias, com altitude média de 32m e área de 822,1 km<sup>2</sup>, o que corresponde a 0,24% do território do Estado. É abastecido pelos rios Itapecuru e Paciência e pelo reservatório do Batatã e, banhado pelos rios Anil e Bacanga. A vegetação é predominantemente litorânea, refletindo o seu clima tropical semi-úmido, cuja temperatura média anual é em torno dos 26°C e 28°C e o período de maior densidade de pluviosidade, estende-se de março a agosto com médias pluviométricas de 2.000 a 2.200mm anuais. (ARAÚJO *et al.*, 2004)

Foram incluídos no estudo, todos os casos de dengue hemorrágica com isolamento viral confirmado laboratorialmente pelo Instituto Evandro Chagas em Belém-PA, em conjunto com o Laboratório Central do Estado do Maranhão (LACEN).

Os dados foram coletados no período de julho a agosto de 2007. As variáveis foram classificadas em três grupos, segundo a ficha de investigação de dengue: inespecíficos (febre); manifestações hemorrágicas (epistaxe, gengivorragia, petéquias, hematúria, sangramento gastrointestinal, outras hemorragias) e sinais de extravasamento do plasma (derrame pleural e ascite).

Os dados foram digitados no programa Excel, sendo somados por ano de diagnóstico, segundo cada variável de estudo. Na análise dos dados foram consideradas as frequências absoluta e relativa.

## Resultados

No período de 2002 a 2006 foram notificados 194 casos de FHD a SVE de São Luís. Todos os 194

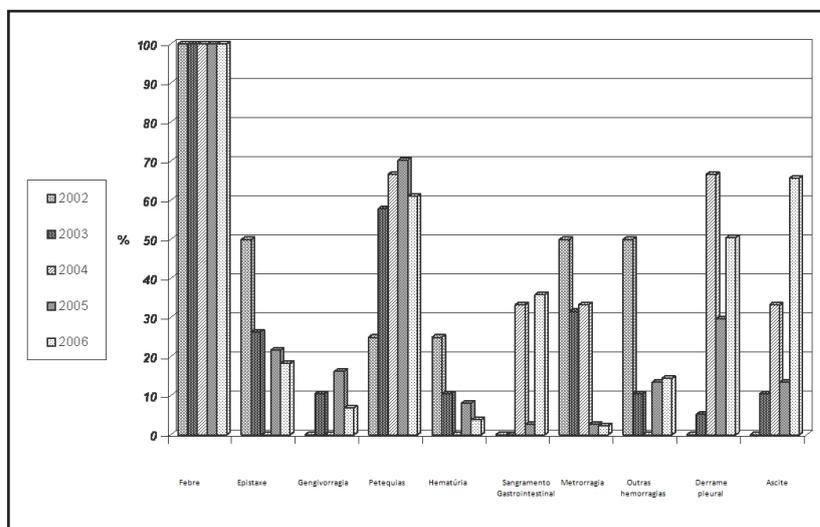


Figura 1. Sinais e sintomas clínicos em pacientes com Febre Hemorrágica da Dengue em São Luís, Maranhão, 2002-2006.

**Tabela 1.** Frequência de sinais clínicos, número e percentual em pacientes com Febre Hemorrágica da Dengue em São Luís. Maranhão, 2002-2006.

Sinais clínicos*		2002		2003		2004		2005		2006	
		f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
<b>Inespecíficos</b>	Febre	4	100	19	100	3	100	37	100	131	100
	Epistaxe	2	50,0	5,0	26,3	0	0,0	8	21,6	24	18,3
	Gengivorragia	0	0,0	2,0	10,5	0	0,0	6	16,2	9	6,8
<b>Hemorrágicos</b>	Petéquias	1	25,0	11,0	57,9	2	66,7	26	70,3	80	61,1
	Hematúria	1	25,0	2,0	10,5	0	0,0	3	8,1	5	3,8
	Sangramento gastrointestinal	0	0,0	0,0	0	1	33,3	1	2,7	47	35,9
	Metrorragia	2	50,0	6,0	31,6	1	33,3	1	2,7	3	2,2
	Outras hemorragias	2	50,0	2,0	10,5	0	0,0	5	13,5	19	14,5
<b>Extravasamento plasmático</b>	Derrame pleural	0	0,0	1,0	5,26	2	66,7	11	29,7	66	50,4
	Ascite	0	0,0	2,0	10,5	1	33,3	5	13,5	86	65,6
<b>Total de casos por ano</b>		<b>4</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>131</b>	<b>100</b>

Fonte: SINAN/SVE, São Luís-MA.

(100%) casos apresentaram febre. A maioria destes, 131 (67,5%) ocorreu em 2006 (Figura 1).

A manifestação hemorrágica mais frequente foi petéquias, destacando-se em 2005 com 26 (70,3%) casos. A partir de 2004, observou-se o aparecimento de sinais de extravasamento plasmático com destaque para derrame pleural e ascite com 66 (50,4%) e 86 (85,6%), respectivamente em 2006 (Tabela 1).

Nos cinco anos estudados ocorreu a circulação dos sorotipos virais: DEN-1, DEN-2 e DEN-3. Percebeu-se que com a circulação do sorotipo DEN-3 houve aumento qualitativo e quantitativo da sintomatologia clínica dos casos, especialmente quando este sorotipo esteve associado a outro, como em 2003 (DEN-1 e DEN-3) e 2006 (DEN-2 e DEN-3).

## Discussões

Em todos os casos de dengue notificados entre 2002 a 2006 em São Luís foram encontrados febre associada com algum outro sintoma que caracteriza a FHD. A febre é uma manifestação comum tanto na dengue clássica quanto na FHD. Entretanto, nesta última a febre possui algumas características peculiares como aumento da temperatura de uma forma abrupta acompanhada de cefaléia intensa, artralgia, mialgia, erupções maculopapular e leucopenia<sup>8</sup>.

Estudos referem a febre como um sintoma de atenção para a manifestação hemorrágica da dengue, sendo que o eritema de pele (petéquias) é um sinal com o melhor valor preditivo negativo, que possibilita diferenciar a FHD de outras doenças febris de curta duração<sup>8,9,10</sup>.

Nos dados analisados percebeu-se que em 2005, 70% dos pacientes apresentaram petéquias associadas com o sintoma de febre. As manifestações hemorrágicas são referidas como sinais de alertas para complicações da FHD, sendo que petéquias, epistaxes e gengivorragias são considerados sinais que devem levar os pacientes a ficarem em um período mínimo de observação em unidade hospitalar<sup>9</sup>. Todos esses sinais foram encontrados em maior ou menor proporção dependendo do ano na análise feita em São Luís corroborando com outros estudos realizados<sup>9,11</sup>.

Verificou-se que nos cinco anos estudados, circularam os sorotipos DEN-1, DEN-2 e DEN-3, com

predominância do sorotipo DEN-3. O sorotipo DEN-1 foi isolado pela primeira vez em São Luís no ano de 1996 e o sorotipo DEN-2 foi isolado em 2001<sup>12</sup>. Dos 194 casos de FHD notificados entre os anos 2002-2006, cujos sorotipos foram evidenciados, observou-se que 80,93% estavam associados ao sorotipo DEN-3, 67,53% ao sorotipo DEN-2 e 9,79% ao tipo viral DEN-1.

No ano de 2002, na capital maranhense, foram detectados os primeiros casos de dengue hemorrágica, o que coincide com a introdução e posterior prevalência do sorotipo DEN-3. Dados semelhantes foram obtidos em um estudo realizado no Rio de Janeiro, onde observaram uma predominância do sorotipo DEN-3 na epidemia de 2001/2002. Os autores notaram uma predominância do sorotipo DEN-3 tanto em relação aos casos de dengue clássico quanto aos de dengue hemorrágica<sup>13</sup>.

Os casos notificados com isolamento viral tipo DEN-3 e tipo DEN-1 em 2003, e/ou tipo DEN-2 e tipo DEN-3 em 2006 associados mostram o aparecimento de sintomas novos que se somaram aos identificados em casos notificados com a presença de um só tipo viral circulante. Isto é preocupante visto que indivíduos com infecções sequenciais por diferentes sorotipos do vírus do dengue têm resposta imunológica, na segunda infecção, elevada, resultando em forma mais grave da doença<sup>14</sup>.

A circulação simultânea de diferentes sorotipos demonstra que infecções sucessivas aumentam o aparecimento de formas clínicas mais graves, como foi evidenciado neste trabalho, pela presença de formas hemorrágicas após a introdução do DEN-3 em 2002. Pessoa *et al.*<sup>15</sup>, também evidenciaram que a introdução do sorotipo DEN-2 na década de 90 na cidade do Rio de Janeiro, em associação ao DEN-1, já notificado desde 1986, aumentou o aparecimento de formas clínicas mais graves, como foi verificado pela presença de casos de FHD após a introdução do novo sorotipo DEN-2.

Em relação aos casos notificados em 2005, não existem informações a respeito do sorotipo circulante da dengue nos sistemas da Vigilância Sanitária e Epidemiológica de São Luís. Isto se deu em razão das amostras coletadas terem sido prejudicadas devido ao transporte e acondicionamento irregulares do material (tubo de ensaio impróprio e armazenamento em refrigerador comum) e a coleta ter sido realizada após

o período de viremia, isto é, após o 5º dia de manifestação dos primeiros sintomas.

O vírus fica presente do 1º ao 5º dia no paciente e o sangue precisa ficar armazenado em refrigerador a - 70°C para que se possa ter resultados concretos. Este fato evidenciado é preocupante, pois paralelamente às medidas preventivas e de controle das infecções, a identificação do(s) sorotipo(s) circulante(s) na população possibilita uma melhor compreensão do quadro epidemiológico e das manifestações clínicas.

Este estudo mostrou a elevada prevalência de DEN-3 registrada a partir do ano de 2002 em correla-

ção com aumentos de notificação dos casos de FHD ao longo dos anos. Os resultados obtidos permitiram constatar que os casos com associação de mais de um sorotipo viral levaram ao desencadeamento de uma sintomatologia mais grave sugerindo uma maior virulência no caso de infecções simultâneas. Assim os dados possuem relevância epidemiológica alertando para que medidas de prevenção e de atitudes sejam cada vez mais estimuladas na população de São Luís, demonstrando que a circulação simultânea de diferentes sorotipos aumenta o aparecimento de formas clínicas mais graves.

## Referências

- Mendonça FA, Souza AV, Dutra DA. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. *Soc Nat*, 2009; 21(3): 257-269.
- Costa AIP, Natal D. Distribuição espacial da dengue e determinantes sócio econômicos em localidade urbana no sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*, 1998; 32(3):232-7.
- Chambers TJ, Liang Y, Droll DA, Schlesinger JJ, Davidson AD, Wright PJ, et al. Yellow fever virus/dengue-2 virus and yellow fever virus/dengue-4 virus chimeras: biological characterization, immunogenicity, and protection against dengue encephalitis in the mouse model. *J Virol*, 2003; 77(6): 3655-68
- World Health Organization. [Internet] Fact sheet no 117 (capturado 2002 abr). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>.
- Guzmán MG, Kourí G. Dengue: ann update. *Lancet Infect Dis*, 2002; 2(1):33-42
- Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Rev Panam Salud Publ*, 2006; 20(6): 407-15.
- World Health Organization. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
- Guzmán MG., García GKG. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. *Rev Cubana Med Trop*, 2008; 60(1): 5-16.
- Vita WP, Nicolai CCA, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Rev Bras Clin Med*, 2009; 7(1):11-14
- Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. *Rev Med Chile*, 2006; 134(2): 167-173.
- González RD, Castro PO, Rodríguez DF, Portela RD, Garcés MM, Martínez RA, et al . Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de La Habana, 2001-2002. *Rev Cubana Med Trop*, 2008; 60(1): 48-54.
- Rebêlo JMM, Costa JML, Silva FS, Pereira YNO, Silva JM. Distribuição de *Aedes aegypti* e do dengue no Estado do Maranhão, Brasil. *Cad Saúde Pública*, 1999; 15(3): 477-486.
- Passos MNP, Santos LMJG, Pereira MRRP, Casali CG, Fortes BPMD, Valencia LIO et al. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2004; 37(4): 293-295.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Guia de Vigilância epidemiológica*. 5. ed. Brasília: FUNASA, 2002. 842p. v. 1.
- Pessoa I, Fontes E, Gaburo N. Dengue. *J Bras Patol Med Lab*, 2005; 41 (5): 313-4.