

Manifestações mucocutâneas da dengue *

*Mucocutaneous manifestations of dengue **

Omar Lupi¹Carlos Gustavo Carneiro²Ivo Castelo Branco Coelho³

Resumo: Dengue é doença viral sistêmica que ocorre de forma epidêmica em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, Américas e África. O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* (arbovírus do grupo B). *Aedes aegypti* é o principal vetor e verdadeiro reservatório. A febre na dengue clássica persiste por período de dois a cinco dias com cefaléia intensa, mialgia, artralgia e dor retro-orbital. Alterações cutâneas incluem diversos achados como erupção morbiliforme que pode ser pruriginosa e que gera descamação residual, algumas manifestações hemorrágicas discretas como epistaxe, petéquias e sangramento gengival. Extravasamento capilar de plasma é responsável pela hemoconcentração e trombocitopenia observadas e que caracterizam a dengue hemorrágica. Manifestações cutâneas da dengue hemorrágica incluem lesões hemorrágicas disseminadas como petéquias e equimoses, mas também instabilidade hemodinâmica com pulso filiforme, pressão arterial convergente, extremidades frias, confusão mental e choque.

Palavras-chave: Dengue; Dengue hemorrágica; Febres hemorrágicas virais

Abstract: *Dengue fever is a systemic viral disease that occurs epidemically in tropical and subtropical regions of Asia, Americas and Africa. The dengue virus belongs to the genus Flavivirus of the family Flaviviridae (group B arbovirus). Aedes aegypti is the major vector and the true reservoir for the virus. Classic dengue fever lasts for two-five days, with severe headache, intense myalgia, arthralgia and retro-orbital pain. Cutaneous alterations include several findings such as a diffuse morbilliform rash that may be pruritic and heals with desquamation, and minor bleeding phenomena such as epistaxis, petechiae, and gingival bleeding. Diffuse capillary leakage of plasma is responsible for the hemoconcentration and thrombocytopenia that characterize dengue hemorrhagic fever. Cutaneous manifestations of dengue hemorrhagic fever include many disseminated hemorrhagic lesions such as petechiae and ecchymoses, but also hemodynamic instability with filiform pulse, narrowing of pulse pressure, cold extremities, mental confusion, and shock.*

Keywords: Dengue; Dengue hemorrhagic fever; Viral hemorrhagic fevers

* Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Dermatologia do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesse : Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding : None

¹ Professor dos Cursos de Pós-Graduação em Dermatologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO), Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro e Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Residente do Curso de Pós-Graduação do Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professor Adjunto e coordenador do Núcleo de Medicina Tropical Prof. Joaquim E. Alencar da Universidade Federal do Ceará (UFC) – Fortaleza (CE), Brasil.

INTRODUÇÃO

A dengue é das mais importantes doenças tropicais da atualidade cuja prevalência vem aumentando drasticamente no mundo nas últimas décadas, sendo considerada grave problema de saúde pública internacional. Ocorre sobretudo em áreas tropicais e subtropicais e consiste em doença febril aguda, transmitida por mosquitos hematófagos e causada por quatro subtipos antigenicamente distintos do vírus da dengue.

HISTÓRIA

A dengue é doença bastante antiga sendo reconhecida em textos médicos asiáticos da Antigüidade. Na segunda metade do século XVIII (1779-1780), foram reportados surtos epidêmicos na África, Ásia e América do Norte.¹

A moderna descrição clínica da dengue coube a Benjamin Rush, que introduziu a expressão *breakbone fever* por causa dos sintomas de artralgia, mialgia intensa e febre associados à doença. Rush descreveu o quadro clínico da dengue durante epidemia na Filadélfia em 1778.¹ Na segunda metade do século passado, houve o reconhecimento de que a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque da dengue são síndromes clínicas relacionadas à infecção pelo vírus da dengue, descrito por Hamon em Bangkok e em Manila na década de 1950.^{1,2}

Disseminada mundialmente nos séculos XVIII e XIX pela indústria da navegação e pelo comércio,^{3,4} a doença, bem como a febre amarela, foi responsável por epidemias devastadoras em cidades portuárias devido ao fato de o mosquito *Aedes aegypti*, seu principal vetor, ter-se disseminado nas embarcações.⁴ Já no século XX, após o término da Segunda Guerra Mundial, a dengue não era considerada problema de saúde pública nos países tropicais do continente americano.⁴ Em contrapartida, no sudeste asiático, os danos ambientais causados pela guerra, o rápido desenvolvimento econômico e o aumento do tráfego comercial, que ocorreu nos anos 50, culminaram no aumento exponencial da transmissão da dengue.⁴ Observou-se o início de uma pandemia acarretando a emergência da dengue hemorrágica.⁴ Posteriormente, com a expansão da distribuição geográfica tanto do vírus como do mosquito e o aumento da transmissão epidêmica do vírus, houve intensificação da pandemia.⁴

No início dos anos 70 do século passado, programas de erradicação do *Aedes aegypti* para combate da febre amarela foram descontinuados, seguindo-se reinfestação das Américas pelo *Aedes aegypti*.

EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, considera-se a dengue doença endêmica em mais de 100 países nas Américas, na África, no sudeste da Ásia, no leste do Mediterrâneo e

no oeste do Pacífico.⁵ Estima-se que 2,5 bilhões de pessoas estejam em áreas de risco de contrair a doença.^{1,6}

Acredita-se que a taxa de mortalidade da febre da dengue hemorrágica, sem tratamento adequado, possa ser superior a 20%.⁵ E que 500.000 casos desse tipo, em que há proporção muito grande de crianças acometidas, necessitem de hospitalização anualmente.⁵ Nas Américas foram reportados mais de 609.000 casos de dengue durante 2001, 15.000 deles consistindo em febre hemorrágica da dengue.^{7,9} A partir de 1977 houve a introdução sucessiva de novos sorotipos na América do Sul, América Central e Caribe.^{1,10,11}

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 dengue hemorrágica.⁵ Número crescente de pessoas está exposto ao vetor, especialmente em áreas de rápido crescimento populacional e que apresentem condições propícias à proliferação dos mosquitos, como, por exemplo, a existência de reservatórios de água parada.^{5,10}

É necessária a presença do vetor artrópode, do vírus e de grande número de pessoas susceptíveis para que a epidemia ocorra. Após um surto cubano de dengue hemorrágico/síndrome de choque, detectaram-se evidências de que existe risco reduzido de indivíduos negros apresentarem síndrome de choque do dengue em comparação a indivíduos brancos.¹²

Em 1981, foi reportado pela primeira vez caso de febre da dengue hemorrágica no Caribe, e, desde 1982, epidemias ocorreram em vários países da América Latina.^{6,9} Em 2002, mais de 700.000 casos foram reportados no Brasil, mais de 2.500 deles de febre da dengue hemorrágica/síndrome do choque da dengue.¹

VIROLOGIA

Os humanos são hospedeiros vertebrados do vírus da dengue. Além disso, existe um ciclo silvestre entre vetores artrópodes e macacos, o qual não tem nenhum papel na doença em humanos. O período de incubação do vírus da dengue é de cinco a seis dias, embora se possa prolongar até 15 dias.

Os vírus representantes do gênero *Flavivirus* patogênicos para o homem são: o da dengue, o da febre amarela, o da encefalite do carrapato, o da encefalite de St. Louis e o da encefalite japonesa, todos apresentando epítomos comuns no envelope protéico, possibilitando reações sorológicas cruzadas.¹³

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. Eles pertencem ao gênero *Flavivirus*,³ da família Flaviviridae.

Mais de 68 outros vírus transmitidos por artrópodes fazem parte desse gênero, 30 deles reconhecidamente causadores de doença em humanos.^{8,9,14,15} Todos os sorotipos do vírus da dengue possuem RNA como material genético. São vírus pequenos (medindo 40-50nm) e esféricos, e possuem envelope lipídico. As proteínas principais que compõem o vírus estruturalmente são: a proteína "C" do núcleo capsídeo, a proteína "M" associada à membrana, e a proteína "E" do envelope viral, sendo esta última responsável pela reação de neutralização e pela interação do vírus com receptores nas células do hospedeiro.^{10,16}

Existe variação genotípica dentro de cada sorotipo, o que pode estar relacionado à maior ou menor virulência da cepa.¹⁷⁻¹⁹ Os sorotipos de dengue levam ao aparecimento de imunidade específica duradoura, porém a imunidade simultânea é efêmera, durando cerca de 90 dias.¹³

PATOGÊNESE

Depois de inoculado em humanos, através da picada de vetor artrópode, a população viral inicial multiplica-se dentro de linfonodos regionais e subseqüentemente entra na circulação sangüínea.¹³ Aumento na temperatura corporal com duração de cinco a oito dias pode ser observado.¹³ Geralmente, o *clearance* do vírus acontece a partir desse período, entrando o indivíduo na fase de convalescença que dura de poucos dias até algumas semanas.¹³ O vírus tem um segundo ciclo de replicação, nesse momento dentro de monócitos circulantes. Seu tropismo, principalmente para monócitos, macrófagos e células musculares, explica a intensa mialgia que pode ser observada durante o curso da moléstia. A produção de citocinas pelos macrófagos é diretamente estimulada pela replicação viral. A liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina (IL) 6 relaciona-se provavelmente ao desenvolvimento do quadro febril.

A resposta imune mediada tanto por anticorpo quanto por célula está envolvida no processo de controle da infecção pelo organismo. Na primeira semana da doença, o sistema imune começa a responder ao processo infeccioso. Com a ajuda de anticorpos específicos, linfócitos citotóxicos CD 8⁺ podem destruir as células infectadas pelo vírus da dengue, num processo chamado de citotoxicidade dependente de anticorpos.

Anticorpos IgM antidengue podem ser observados a partir do quarto dia da doença, com pico no final da primeira semana, mas podendo permanecer por meses. Os anticorpos IgG podem ser observados na primeira semana, e o pico pode ocorrer no final da segunda semana. Os anticorpos IgG antiDEN podem continuar presentes no sangue por anos e são responsáveis pela imunidade contra determinado sorotipo do vírus.

A dengue hemorrágica é em geral observada em pacientes que já apresentaram infecção por um dos sorotipos e, anos mais tarde, adquiriram outra infecção, nesse momento por um sorotipo diferente do vírus. Quando a segunda infecção é causada pelo DEN-2, o risco de o paciente apresentar dengue hemorrágico é ainda maior. A evolução de dengue clássico para dengue hemorrágico ocorre em pequena percentagem de indivíduos com a doença (0,3 a 4%).¹³

O DEN-2 é considerado o mais virulento, seguido pelo DEN-3, 4 e 1, em ordem decrescente. Durante a infecção primária, anticorpos neutralizadores são produzidos contra esse primeiro sorotipo inoculado e são capazes de proteger o organismo contra outros sorotipos durante curto período de tempo. Isso é conhecido como imunidade cruzada e tem a duração de alguns meses ou poucos anos.

Baseia-se nessas observações a teoria mais importante relacionada à gênese da dengue hemorrágica, a teoria de Halstead, de amplificação imunológica, segundo a qual, um indivíduo previamente infectado com um dos quatro sorotipos da dengue tem anticorpos antivirais circulantes não neutralizantes. Quando outro sorotipo infecta o mesmo indivíduo (infecção secundária), o vírus é reconhecido por esses anticorpos não neutralizantes, mas a replicação não chega a ser inibida ou neutralizada. Um complexo antígeno-anticorpo é subseqüentemente formado. Receptores em macrófagos reconhecem o complexo, e este é neutralizado. O vírus pode então replicar livremente (amplificação imunológica), e a penetração viral em um macrófago por opsonização seria facilitada. Portanto, um número muito maior de cópias virais pode penetrar os fagócitos e replicar muito intensamente. Isso provoca aumento na viremia e estimula a produção de mais citocinas (IL-6 e TNF- α), bem como de proteases que ativam o sistema complemento e tromboplastina, que é fator pró-coagulante. O interferon gama liberado age em macrófagos infectados e potencializa a internalização viral e a expressão de moléculas HLA classe II na membrana desses linfócitos auxiliares específicos adicionais que são ativados por essas moléculas HLA classe II macrofágicas, configurando mecanismo de retroalimentação positiva. Mediadores vasoativos são liberados por macrófagos levando a aumento na permeabilidade vascular e, conseqüentemente, extravasamento de plasma pela parede de vasos, hipovolemia e choque.

Outro exemplo da presença de anticorpos subneutralizantes levando a manifestações do dengue hemorrágico é visto quando anticorpos IgG antiDEN da mãe passam pela via transplacentária para os lactentes. Já que esses anticorpos são passivos, eles tendem a diminuir sua quantidade durante os nove meses iniciais, alcançando níveis subneutralizantes.

Nessa situação, os fenômenos da teoria de Halsted podem ser vistos depois que um mesmo sorotipo viral é inoculado em um indivíduo.

Acredita-se que algumas citocinas induzem o extravasamento de plasma pela parede de vasos capilares e são vistas em níveis elevados na dengue hemorrágica.¹³ Essas proteínas incluem: o TNF, a IL-2, a IL-6, a IL-8, a IL-10 e o γ -INF.¹³ Depois de estimulada, as células endoteliais mostram expressão aumentada das moléculas de adesão VCAM 1 e ICAM 1.¹³ Estudos seroepidemiológicos realizados primeiro na Tailândia e posteriormente em Cuba sugeriram que a presença de anticorpos heterotípicos da infecção primária pela dengue é fator de risco para o aparecimento de febre hemorrágica da dengue/síndrome do choque da dengue,²⁰⁻²² ou seja, a possibilidade de desenvolvimento da dengue hemorrágica é bem maior quando um indivíduo previamente infectado por um sorotipo adquire nova infecção, dessa vez por outro sorotipo.

As causas possíveis de trombocitopenia que podem ser vistas durante o curso da doença são: destruição periférica das plaquetas, causada pela ação de imunocomplexos ou pelo sistema complemento, e inibição da hematopoiese medular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Fazem parte do diagnóstico diferencial das várias formas de dengue: malária, doenças febris hemorrágicas causadas por vírus, febre tifóide, hepatite viral, envenenamento, gripe, leptospirose do tipo anictérico, faringite, endocardite, doenças causadas por riquetsias, sepe, meningococemia e meningite meningocócica. As lesões purpúricas e o choque circulatório só costumam ocorrer em formas graves de dengue depois das primeiras 48 horas. No caso da meningococemia e da meningite meningocócica esses sinais ocorrem geralmente durante os primeiros dois dias da doença.²³ A história epidemiológica é muito importante para distinguir dengue de malária, de febre amarela e de leptospirose.²³ A dengue pode ser subdiagnosticada ou ter seu diagnóstico confundido com gripe ou sarampo devido à erupção cutânea. Uma leucocitose significativa, sobretudo se também apresentar desvio para a esquerda, é compatível com doença bacteriana piogênica ou leptospirose e praticamente descarta o diagnóstico de dengue.

Citopenia intensa e febre podem ser observadas na leucemia aguda e na anemia aplástica, bem como anemia moderada e grave, que ajudam a diferenciá-las da dengue.

Diagnóstico

Nos períodos epidêmicos, até 40% dos infectados podem apresentar a forma assintomática, só identificada através da viragem sorológica específica com

anticorpos IgM e IgG antivírus do dengue.¹³

Os casos de doença oligoassintomática têm evolução curta (dois a quatro dias) e podem apresentar-se como síndrome exantemática, síndrome febril ou combinação de ambas.¹³

A dengue clássica consiste em doença febril que apresenta início abrupto, mal-estar geral e mialgia, e dor nos membros, olhos e dorso. A doença tem duração de cinco a sete dias e pode ocorrer em todas as idades. Cefaléia, náusea, vômitos e manifestações cutâneas são achados comuns. O período de incubação é em geral de cinco a sete dias – em que podem ocorrer sintomas prodrômicos, como fadiga, cefaléia, anorexia, lombalgia, adinamia e erupção cutânea – e costuma preceder em seis a 12 horas o primeiro aumento da temperatura.⁴ Alguns pacientes desenvolvem início abrupto de cefaléia, febre alta e dor no corpo.⁴ A cefaléia é intensa e pode acompanhar dor retroorbital desencadeada pela movimentação dos olhos associada com congestão conjuntival. Os pacientes com dengue clássico podem apresentar ainda linfadenopatia e hepatomegalia dolorosa. Manifestações hemorrágicas não são exclusivas da dengue hemorrágica, podendo ser observadas também na dengue clássica, em que a cefaléia ocorre predominantemente na região frontal e pode ser a queixa principal devido a sua intensidade. Apesar de a erupção cutânea ser em geral maculopapulosa, também pode ser maculosa ou até mesmo urticariforme. É possível ocorrer queda de cabelo durante ou após período de convalescença da dengue clássica.²⁴

Manifestações mucocutâneas da dengue

A presença de erupções cutâneas ocorre em cerca de 50 a 80% dos pacientes com dengue clássica, frequência que varia de acordo com o sorotipo do vírus e de surto para surto.²⁵⁻²⁸ Exame físico cuidadoso detecta lesões cutâneas que podem ser evanescentes e de difícil localização em pacientes com alto fototipo de pele. Eritema ou erupção eritematosa mosqueada de face, pescoço e tórax podem ser observados logo antes ou coincidente com o início da febre (Figura 1).⁴ Depois de um ou dois dias o eritema pode desaparecer ou mesclar-se à erupção maculopapulosa que se desenvolve em algum momento do segundo ao sexto dia da doença.⁴ O início da erupção maculopapulosa se dá no tronco, podendo espalhar-se para as extremidades ou para a face. Erupção considerada típica da dengue, com intenso eritema apresentando ilhas de pele sã, pode ser observada em alguns casos (Figura 2). A segunda erupção apresenta duração média de dois a três dias.⁴ O aparecimento de petéquias é possível à medida que o final do período febril vai-se aproximando ou logo após o desaparecimento da febre. Neste último caso, as petéquias podem ser observadas espe-

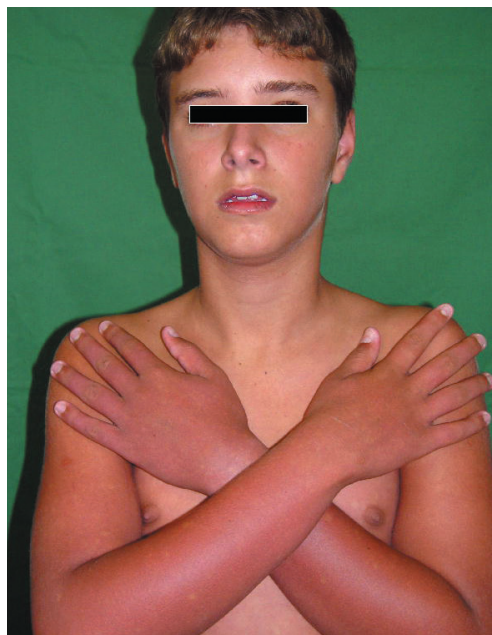


FIGURA 1: Erupção maculopapulosa morbiliforme localizada na região anterior do tórax e membros superiores (dr. Paulo Sérgio Emerich)



FIGURA 2: Erupção eritemato-edematosa da pele entremeada com ilhas de pele sã (dr. Paulo Sérgio Emerich)

cialmente nos membros inferiores, na mucosa ocular (Figuras 3A e 3B) e oral, acometendo o palato duro e o palato mole. No momento em que a erupção peteiquial é observada, alguns pacientes podem apresentar baixa contagem de plaquetas.²⁹ Após a resolução da erupção peteiquial pode haver pigmentação acastanhada na pele.

Em surtos de DEN-3 e DEN-4 foram observadas outras formas de erupções cutâneas, como escarlatini-formes, morbiliformes maculopapulosas, bem como urticária e pápulas eritematosas, que surgiram entre o terceiro e o sexto dia da doença e persistiram por

período que variou de três dias a uma semana, com exceção da erupção escarlatiniforme, que durou mais tempo.²⁶ A erupção cutânea costuma iniciar-se no tronco e, posteriormente, acomete os membros, tendendo a poupar a cabeça e a face.²⁶ As erupções no tronco apresentavam distribuição bastante agrupada.²⁶ Prurido e descamação podem ser observados depois da fase aguda.^{26,30-34.}

Durante um surto de DEN-4, foram obtidas biópsias da pele afetada de 12 casos confirmados e processadas para a pesquisa de antígenos virais e imunocomplexos pelo teste de imunofluorescência dire-



FIGURAS 3: A) Hemorragia subconjuntival bilateral (dr. Paulo Sérgio Emerich) B) Hemorragia subconjuntival intensa

ta.³⁵ O resultado da pesquisa foi negativo, o que sugere que a infecção viral direta da pele ou o envolvimento por anticorpos não podem ser considerados causas da erupção maculopapulosa da dengue.³⁵

Febre hemorrágica da dengue

Consiste na forma mais grave e caracteriza-se por febre alta, fenômenos hemorrágicos,³⁶⁻³⁹ frequentemente acompanhados de hepatomegalia, e falência circulatória. Ocorre sobretudo em crianças com menos de 16 anos e é similar a outras doenças virais hemorrágicas (Quadro 1).

O quadro clínico inicial assemelha-se ao da dengue clássica, com surgimento de múltiplas petéquias (Figura 4), víbices e equimoses (Figura 5). As manifestações hemorrágicas e os derrames cavitários são observáveis a partir do segundo ou terceiro dia da doença, mas podem estar ausentes.

As principais características fisiopatológicas que lhe determinam a gravidade e a diferenciam da dengue clássica são o aumento na permeabilidade vascular levando a extravasamento de plasma e hemostasia anormal. A perda seletiva de volume plasmático para as cavidades serosas, como as cavidades peritoneal e pleural, pode causar choque hipovolêmico. Hemostasia anormal, incluindo trombocitopenia, alteração na função plaquetária, coagulação vascular disseminada e aumento da fragilidade capilar, está relacionada ao aparecimento de manifestações hemorrágicas.

Na dengue hemorrágica, a febre geralmente começa como na dengue clássica; no entanto, no período compreendido entre o terceiro e o oitavo dia de evolução da doença, os achados característicos da dengue hemorrágica aparecem. Há evidência clara de extravasamento de plasma, além de sangramento em diversos órgãos, como o trato gastrointestinal (Figura 6), pulmões, cérebro e esôfago.

Hepatomegalia é vista mais comumente na dengue hemorrágica do que na dengue clássica e pode estar eventualmente associada com necrose hepática maciça (Figura 7) e esplenomegalia.

QUADRO 1: Fatores de risco mais importantes para a dengue hemorrágica

- Lactentes nascidos de mães que apresentaram dengue
- História de episódio anterior de dengue (preferencialmente confirmado)
- Crianças com menos de 12 anos de idade (no sudeste da Ásia).
- Sexo feminino
- DEN-2 como causa da infecção
- Paciente caucasiano

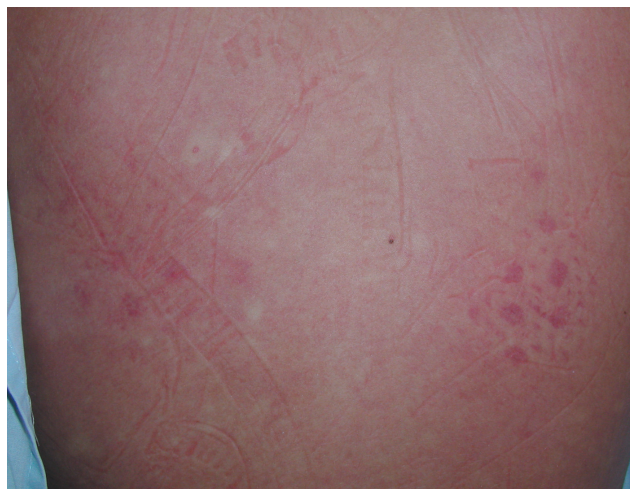


FIGURA 4: Petéquias de conformação poligonal em dorso, relacionadas com o encosto de cadeira de palha

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames laboratoriais inespecíficos na dengue clássica

No início da dengue clássica pode ser observada neutropenia com subsequente linfocitose, além de importante linfocitose atípica. Em cerca de 50 a 90% dos casos da dengue clássica há leucopenia.⁴ Trombocitopenia foi reportada em cerca de 35 a 50% de casos de dengue clássica confirmados,⁴⁰ podendo ocorrer sem hemorragia. Na dengue clássica não complicada o hematócrito, a hemoglobina e as provas de coagulação são normais.⁴ Durante o período de convalescença, Wells e cols. constataram aumento progressivo de granulócitos e eosinófilos.^{4, 41}



FIGURA 5: Equimose extensa em membro superior



FIGURA 6: Coágulos sanguíneos preenchendo o trato gastrointestinal na dengue hemorrágica

Exames laboratoriais inespecíficos na dengue hemorrágica

Inicialmente há contagem normal de linfócitos ou leucopenia com predomínio de neutrófilos.⁴ Podem ser observados diminuição do número de leucócitos totais e aumento do número de linfócitos à medida que a fase febril aproxima-se do final.⁴ Um a dois dias antes da fase de agudização pode ser observada linfocitose relativa com aproximadamente 15 a 20% de linfócitos atípicos.⁴²

Na febre hemorrágica da dengue, o paciente apresenta trombocitopenia moderada ou marcante.⁴ Observa-se queda abrupta de plaquetas até nível

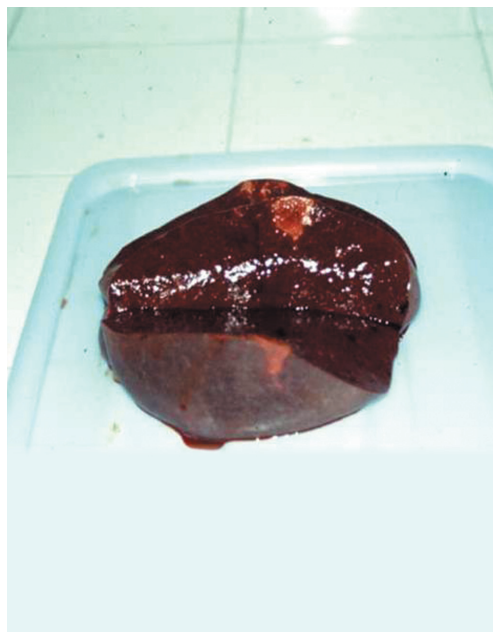


FIGURA 7: Exame macroscópico de fígado demonstrando extensa área de necrose

muito baixo logo antes, ou a ele simultâneo, do aumento no nível de hematócrito, o que reflete extravasamento de plasma.⁴ Existe boa correlação entre os níveis de hematócrito, a perda de volume plasmático e a gravidade da doença.⁴ Aumento abrupto de hematócrito levando à hemoconcentração, definida como aumento maior ou igual a 20% no nível de hematócrito, pode representar extravasamento plasmático. Aumento da transaminase oxaloacética (TGO) pode ser visto na maioria dos pacientes com dengue hemorrágica e em 30% a 90% dos pacientes com dengue clássica.^{26,32,40,43} Evidências de extravasamento plasmático incluindo hipoproteinemia e hypoalbuminemia são comuns, e em aproximadamente dois terços dos pacientes pode ser observada inversão da relação albumina/globulina.⁴⁴ Anormalidades na coagulação podem ser observadas com frequência, e parece existir correlação entre gravidade da doença e evidência laboratorial de coagulação intravascular disseminada.⁴⁵ Ao exame radiológico, pode ser observado derrame pleural unilateral ou bilateral.

Exames sorológicos para o diagnóstico da infecção

Existem muitos testes sorológicos utilizáveis para o diagnóstico da infecção pelo dengue: *Immunoglobulin M (IgM) capture enzyme linked immunosorbent assay* (MAC-Elisa), *indirect immunoglobulin G* Elisa, fixação de complemento, teste de inibição da hemaglutinação e teste de neutralização.⁴⁶

A combinação de testes imunológicos e testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) constitui o melhor método para o diagnóstico da doença.^{47,48} O teste MAC-Elisa pode detectar a IgM antiviral. Considera-se exame de grande utilidade e pode positivar no sexto dia da doença, mantendo-se positivo entre 30 e 90 dias.

O Elisa não identifica o sorotipo do vírus da dengue causador da infecção; portanto, técnicas moleculares podem ter papel muito importante no diagnóstico da dengue num futuro próximo.^{46,48} O RT-PCR (reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa) é capaz de detectar o vírus até o 10º dia do início dos sintomas.⁴⁶

As reações sorológicas mais solicitadas para o diagnóstico de dengue são: testes de neutralização, inibição da hemoaglutinação e, principalmente, os imunoenzimáticos (Elisa). Devem-se investigar anticorpos da classe IgM, os primeiros a se positivarem, a partir do oitavo dia da doença e permanecendo por 12 meses, e IgG, que surgem a partir do 12º dia e podem perpetuar-se.¹³

Isolamento do vírus

O isolamento do vírus tem custo alto e não deve ser usado como rotina para o diagnóstico da dengue.

Métodos comumente usados para o isolamento viral são: inoculação em cultura de células de mosquito, inoculação em cultura de células de mamífero, inoculação intratorácica em mosquitos adultos e inoculação intracerebral de ratos recém-nascidos.^{46,49} O isolamento viral é considerado o melhor método disponível para identificar o sorotipo do vírus e, portanto, continua sendo muito útil no contexto de vigilância epidemiológica. Visando ao isolamento viral, o período de tempo apropriado para a coleta de sangue se dá entre o terceiro e o quarto dia a fim de se respeitar a fase virêmica da doença.⁴⁹

TRANSMISSÃO

Os mosquitos *Aedes*, subgênero *Stegomyia*, são os transmissores da dengue, cujo vírus é classificado como arbovírus (*arthropode borne-virus*) justamente por ser transmitido por artrópode. O principal vetor no Brasil e no mundo é o *Aedes aegypti*. Os mosquitos *Aedes polynesiensis* e *Aedes albopictus* também são considerados vetores.⁴ O mosquito *Aedes albopictus* tem importância secundária na transmissão da doença na Região Sudeste do Brasil.¹³

Em geral, o vírus é adquirido pelo mosquito quando este se alimenta do sangue de uma pessoa infectada.⁵ Dentro do intestino do vetor artrópode ocorre replicação do vírus que pode ser encontrado em grande quantidade nas glândulas salivares do mosquito. O vetor não é afetado adversamente pelo vírus. A fêmea do mosquito *A. aegypti*, que é considerado o vetor principal nas Américas, vive cerca de oito a 15 dias.⁴ O mosquito costuma depositar seus ovos em reservatórios artificiais que acumulam água, sendo a dengue, portanto, doença geralmente adquirida em zonas urbanas. Depois que o vírus é ingerido pelo vetor, pode replicar-se durante oito a 12 dias. Após ser infectado pelo vírus e decorrido o período de incubação viral, o mosquito é capaz de transmitir a infecção durante todo o resto de sua vida.⁵ Após infectar-se, um indivíduo pode ser fonte de vírus da dengue para os vetores durante seis dias.

A doença não é contagiosa de pessoa para pessoa. Casos de transmissão vertical da doença já foram reportados, mas são bastante incomuns.

TRATAMENTO

Geralmente, o tratamento inicial da dengue consiste primariamente de medidas gerais não específicas. Deve-se avaliar a presença ou não de desidratação e a capacidade do paciente de ingerir líquidos.

Na maior parte das vezes, nos primeiros três dias da doença o tratamento é muito mais de orientação ou para a prescrição de medicações sintomáticas, como antitérmicos, analgésicos, protetores gástricos, antieméticos, entre outros.¹³ Também são componentes do tratamento repouso no leito e hidratação. O paraceta-

mol é a medicação de escolha para tratamento da febre e para analgesia. Os antiinflamatórios não esteróides estão contra-indicados no tratamento da dengue.

Deve-se evitar aspirina no tratamento da dengue clássica, porque ela pode estar associada à síndrome de Reye e exacerbar as manifestações hemorrágicas. Os pacientes com dengue clássica não precisam necessariamente ser hospitalizados, porém os que estiverem desidratados podem beneficiar-se de hidratação intravenosa.

O período que requer maior atenção está entre o terceiro e o oitavo dia, quando os primeiros sinais de evolução do quadro clínico para dengue hemorrágica/síndrome do choque da dengue podem ser observados.¹³ Os casos de dengue hemorrágica costumam beneficiar-se de hidratação oral abundante. Quando não é possível hidratação via oral, deve-se considerar a hidratação parenteral intravenosa (IV), à base de soro fisiológico ou ringer-lactato, ou mesmo albumina humana IV. Nenhum benefício foi observado com o uso de corticosteróide no tratamento do choque.^{50,51} A maioria dos pacientes com dengue evolui para cura após uma semana de tratamento adequado. Pacientes com hipotensão e coagulação intravascular disseminada têm indicação para internação em unidade de tratamento intensivo.

Estadiamento e terapia da dengue

As drogas antivirais, o interferon-alfa e a gamaglobulina, testadas até agora, não demonstraram resultados satisfatórios que justifiquem sua indicação na terapia.⁵² O tratamento para a dengue não é específico, mas baseado no tratamento dos sintomas e na prevenção das possíveis complicações. As manifestações clínicas clássicas da dengue, conjuntamente com a avaliação de manifestações hemorrágicas e de instabilidade hemodinâmica, permitem o estadiamento da moléstia em quatro grupos (Quadros 2A, 2B e 3), segundo o Ministério da Saúde do Brasil.⁵³ Isso permite o escalonamento da investigação diagnóstica e a implementação da terapêutica de suporte. Pacientes dos grupos C e D (Quadro 3), caso apresentem resposta inadequada, podem ser encaminhados para a unidade de cuidados intensivos. A monitoração laboratorial inclui a avaliação do hematócrito a cada duas horas, no período de instabilidade hemodinâmica, e a cada quatro a seis horas nas primeiras 12 horas depois da estabilização do quadro. A contagem de plaquetas deve ser repetida a cada 12 horas.⁵²

Crítérios para internação hospitalar⁵³

- a) Recusa na ingestão de líquidos e de alimentos.
- b) Paciente com sinais de alerta.
- c) Paciente com contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm³, independentemente de manifestações hemorrágicas.
- d) Comprometimento respiratório: dificuldade para

QUADRO 2A: Estadiamento clínico e estratégia terapêutica de pacientes de dengue pertencentes ao grupo A

GRUPO A

- a) Paciente sem sinais de alerta
- b) Paciente sem manifestações hemorrágicas (prova do laço negativa e ausência de manifestações espontâneas)
- c) Paciente apresentando febre por até sete dias, além de história epidemiológica compatível e ao menos dois sinais e sintomas inespecíficos (prostração, dor retroorbitária, cefaléia, mialgia, artralgia e exantema)

Estratégia terapêutica

- a) Hidratação via oral: o volume de líquidos a ser calculado é de 60-80mm/kg/dia, de modo que um terço consista de solução salina, e dois terços, de líquidos caseiros
- b) Medicamentos sintomáticos: são recomendados para pacientes com dor ou febre elevada. Deve-se evitar a via intramuscular. Dipirona e paracetamol são analgésicos e antitérmicos indicados tanto para adultos quanto para crianças. Não se devem administrar salicilatos, pois eles podem causar sangramento, nem utilizar os antiinflamatórios não hormonais e drogas com potencial hemorrágico. Antieméticos: a bromoprida pode ser usada para adultos e crianças. A metoclopramida pode ser usada para adultos e, para crianças com menos de seis anos de idade. Medidas para combater o prurido: podem ser indicados banhos frios e aplicação de pasta d`água. A dexclorfeniramina é medicação recomendada tanto para adultos quanto para crianças. A cetirizina pode ser usada para adultos e crianças de seis a 12 anos de idade

QUADRO 2B: Estadiamento clínico e estratégia terapêutica de pacientes de dengue pertencentes ao grupo B

GRUPO B

- a) Paciente sem sinais de alerta
- b) Paciente apresentando febre por até sete dias, acompanhada de história epidemiológica compatível e de ao menos dois sinais e sintomas inespecíficos (prostração, dor retroorbitária, cefaléia, mialgia, artralgia, exantema)
- c) Paciente apresentando manifestações hemorrágicas (com prova do laço positiva e manifestações hemorrágicas espontâneas), mas com ausência de repercussão hemodinâmica

Estratégia terapêutica

- a) Hidratação via oral: deve ser feita de acordo com o que é recomendado para o grupo A, até o resultado do exame
- b) Medicamentos sintomáticos

A conduta deve ser seguida de acordo com os resultados dos exames inespecíficos:

- paciente apresentando hemograma normal: tratamento ambulatorial, como o grupo A

- paciente apresentando aumento no hematócrito de até 10% do valor basal ou, na ausência deste, hematócrito nas seguintes faixas de valores: homens com hematócrito maior ou igual a 45% e menor e igual a 50% e/ou apresentando leucopenia inferior a 1.000 células/mm³ e/ou plaquetopenia entre 50.000 e 100.000 células/mm³; crianças com hematócrito maior ou igual a 38% e menor ou igual a 42%; mulheres com hematócrito maior ou igual a 40% ou menor ou igual a 44%.

Tratar o paciente ambulatorialmente. Fazer hidratação oral rigorosa (80ml/kg/dia), de acordo com o que foi orientado para o grupo A

- paciente apresentando aumento no hematócrito de mais de 10% do valor basal ou, na ausência deste, hematócrito nas seguintes faixas de valores: mulheres com hematócrito superior a 44%, crianças com hematócrito superior a 42%, homens com hematócrito superior a 50% e/ou plaquetopenia inferior a 50.000 células por mm³

Deixar o paciente em observação por seis horas. Proceder hidratação oral supervisionada ou parenteral: 80ml/kg/dia, sendo um terço do volume nas primeiras quatro a seis horas e sob a forma de solução salina isotônica

QUADRO 3: Estadiamento clínico e estratégia terapêutica de pacientes de dengue pertencentes ao grupo B

GRUPOS C E D

- a) Paciente apresentando febre por até sete dias, além de história epidemiológica compatível e ao menos dois sinais e sintomas inespecíficos (prostração, dor retroorbitária, cefaléia, artralgia, mialgia, exantema)
- b) Paciente apresentando algum sinal de alerta e/ou
- c) Paciente apresentando choque
- d) Paciente apresentando manifestações hemorrágicas ou não

Manejo: o atendimento dos pacientes deve ser feito em qualquer nível de complexidade inicialmente, sendo a hidratação venosa imediata

Estratégia terapêutica

a) Grupo C: paciente não apresentando hipotensão
Deixar o paciente em observação por 24 horas. Fazer hidratação venosa imediata: 25ml/kg durante quatro horas, sendo um terço desse volume sob a forma de solução salina isotônica. Outras medidas importantes são o uso de medicamentos sintomáticos, reavaliação clínica e de hematócrito depois de quatro horas e reavaliação de plaquetas depois de 12 horas. Caso haja melhora clínica e laboratorial, iniciar etapa de manutenção com 25ml/kg em cada uma das etapas subsequentes (oito e 12 horas). Caso a resposta seja inadequada, repetir a conduta anterior e reavaliar ao final da etapa. Pode-se repetir a prescrição por até três vezes. Caso haja melhora, passar para a etapa de manutenção com 25ml/kg em cada uma das etapas seguintes (oito e 12 horas). Caso a resposta seja inadequada, tratar como paciente com hipotensão

b) Grupo D: paciente apresentando pressão convergente, hipotensão ou choque
Começar a hidratação parenteral com solução salina isotônica (20ml/kg/hora) imediatamente, independente do local de atendimento do paciente. Caso necessário, repetir por até três vezes. Deixar o paciente em observação por 24 horas. Outras medidas importantes são: uso de medicamentos sintomáticos, reavaliação clínica (cada 15-30 minutos) e hematócrito depois de duas horas
Caso haja melhora do choque (normalização do débito urinário, PA, respiração e pulso), tratar como paciente sem hipotensão

Caso a resposta seja inadequada, avaliar a hemoconcentração:

- se o hematócrito estiver aumentando: usar expansores plasmáticos (colóides sintéticos – 10ml/kg/hora; na ausência deste, usar albumina – 3ml/kg/hora)
- se o hematócrito estiver em queda: investigar hemorragias e realizar a transfusão de concentrados de hemácias, caso necessário. Investigar coagulopatias de consumo

respirar, dor torácica, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.

e) Impossibilidade de seguimento do paciente ou impossibilidade de retorno do paciente à unidade de saúde.

Crítérios para alta hospitalar⁵³

Todos os seis critérios seguintes devem ser preenchidos pelos pacientes:

- a) normalidade e estabilidade do hematócrito por 24 horas;
- b) plaquetas em ascensão e acima de 50.000 mm³;
- c) visível melhora do quadro clínico;
- d) ausência de febre por 24 horas, sem que o paciente esteja em uso de terapia antitérmica;
- e) estabilização hemodinâmica por 24 horas;
- f) derrames cavitários em processo de reabsorção e sem repercussão no quadro clínico do paciente.

Complicações

Algumas complicações da dengue são: choque, insuficiência hepática fulminante, insuficiência renal, disfunção miocárdica, encefalopatia (com convulsões) e síndrome da angústia respiratória aguda. Esses achados podem ocorrer isoladamente ou como parte de uma síndrome de disfunção orgânica múltipla observada no choque.

Existe forte evidência que demonstra a associação da dengue com síndrome de Reye, tanto em adultos como em crianças.⁴ Já foram reportados na Malásia, Jamaica e Indonésia casos de dengue confirmados por sorologia com elevação dos níveis de amônia, transaminases hepáticas (TGO e TGP) e infiltração microvesicular gordurosa dos hepatócitos na patologia microscópica, juntamente com hipoglicemia.⁵⁴⁻⁵⁶

No decorrer de epidemia de DEN-4, um caso de insuficiência hepática em Porto Rico foi atribuído à síndrome de Reye.⁵⁷

PROGNÓSTICO

Com diagnóstico precoce e com terapia de suporte adequada, as fatalidades são raras. Pacientes com a dengue clássica têm prognóstico excelente, e a recuperação completa é a norma. Pacientes com dengue hemorrágica apresentando hematêmese, hepatomegalia e dor abdominal simultaneamente têm prognóstico ruim.

Grau IV: hemoconcentração, trombocitopenia, estado de choque declarado e paciente sem pulsação e com pressão sangüínea arterial = 0 (síndrome do choque da dengue).

PREVENÇÃO

Não existe vacina disponível para uso em saúde pública no momento. Atualmente, a maneira eficaz de controlar ou prevenir a dengue é pelo combate ao vetor artrópode. O controle do vetor é realizado por métodos químicos e métodos de manejo ambiental, incluindo o biocontrole das larvas utilizando-se peixes.¹

O método mais importante para áreas infestadas com o mosquito *A. aegypti* é pela eliminação dos locais em que o mosquito deposita os ovos. O uso de inseticidas em reservatórios de água com acúmulo de larvas evita o crescimento do mosquito por muitas semanas, com repetições periódicas. Porém, o uso constante de inseticidas tem levado ao desenvolvimento de mosquitos resistentes.

Um programa de controle comunitário integrado e duradouro deve ser a ênfase para prevenção e controle da dengue. A educação de toda a população

em risco em determinada região feita por veículos de mídia e por agentes de saúde é crucial. Uma medida relevante é a cobertura de reservatórios de água para evitar a colocação de ovos pelos mosquitos. Em áreas endêmicas o risco de ser picado pelos mosquitos no domicílio pode ser diminuído com o uso de portas e janelas com tela de proteção. Já que o mosquito *Aedes* é ativo durante o dia, as estratégias de proteção pessoal diferem das usadas contra o gênero *Culex* e *Anopheles*.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O mapeamento genético dos vetores artrópodes pode ajudar esforços avançados de contenção do vírus. Por causa do curto tempo de geração e da adaptabilidade dos vírus da dengue, o desenvolvimento de vacina efetiva de vírus vivo atenuado produzida por tecnologia de DNA recombinante vai provavelmente continuar a ser um desafio. Os mecanismos imunes responsáveis pela dengue hemorrágica são complexos e precisam ser mais bem esclarecidos para o desenvolvimento de vacina eficaz e segura.⁵²

Já que existem quatro diferentes sorotipos do vírus capazes de causar a doença, o desenvolvimento de vacina para a dengue clássica e para a dengue hemorrágica é difícil. Além disso, proteção contra o DEN-1 e DEN-2 pode, potencialmente, aumentar o risco de doença mais grave. No entanto, esforços estão atualmente sendo feitos com o intuito de produzir vacinas contra todos os tipos de vírus da dengue e disponibilizá-las para uso em saúde pública em alguns anos.⁵ □

REFERÊNCIAS

1. Lupi O, Spinelli L. Dengue. In: Tyring S, Lupi O, Hengge U, org. *Tropical dermatology*. Oxford: Elsevier, 2005.
2. Hammon WM, Rudnick A, Sather G, Rogers KD, Morse LJ. New hemorrhagic fevers of children in the Philippines and Thailand. *Trans Assoc Am Physicians*. 1960;73:140-55.
3. CDC. Division of Vector-Bourne Infectious Diseases. Dengue fever. (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>)
4. Gubler DJ, Kuno G. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. New York: CABI Publishing, 1997. 496 p.
5. World Health Organization. [homepage on the Internet] Fact sheet no 117 (Revised April 2002). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
6. Isturiz RE, Gubler DJ, Brea del Castillo J. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and Caribbean. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:121-40.
7. Derouich M, Boutayeb A, Twizell EH. A model of dengue fever. *Biomed Eng Online*. 2003;2:4.
8. Halstead SB. Dengue. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:461-6.
9. Lupi O, Tyring SK. Tropical dermatology: viral tropical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:979-1000; quiz 1000-2.
10. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: ann update. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:33-42.
11. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol*. 2003;27:1-13.
12. Guzmán MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Morier L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;42:179-84.
13. Tavares W, Marinho LAC. *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias*. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
14. 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;77:3655-68.
15. Solomon T, Mallewa M. Dengue and other emerging flaviviruses. *J Infect*. 2001;42:104-15.
16. Guimarães RR. Princípios da imunopatogenia do dengue hemorrágico. *JBM* 1999; 77:62-70.
17. Martínez Torres E. Dengue y dengue hemorrágico. Editorial de la Universidad Nacional de Quilmes, 1998.
18. King CA, Anderson R, Marshall JS. Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production. *J Virol*. 2002;76:8408-19.
19. Castelo Branco I. Dengue. In: Cimerman S, Cimerman B, eds. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 435-43.
20. Halstead SB. The Alexander D. Langmuir Lecture. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. *Am J Epidemiol*. 1981;114:632-48.
21. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984;120:653-69.
22. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazques S, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol*. 2000;152:793-9; discussion 804.
23. Schechter M, Marangoni DV. *Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
24. Harn MR. Clinical study on dengue fever during 1987-1988 epidemic at Kaohsiung City, southern Taiwan. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1989;5:58-65.
25. Gomez-Dantes HG, Koopman JS, Addy CL, Zarate ML, Marin MAV, Longini Jr IM, et al. Dengue epidemics on the Pacific Coast of Mexico. *Int J Epidemiol*. 1988;17:178-86.
26. Qiu FX, Gubler DJ, Liu JC, Chen QQ. Dengue in China: a clinical review. *Bull World Health Organ*. 1993;71:349-59.
27. Sabin AB. Dengue. In: Rivers TM, Horsfall FL, eds. *Viral and rickettsial infections of man*. Philadelphia: Lippincott J P; 1959. p. 556-68.
28. Waterman SH, Gluber DJ. Dengue fever. *Clin Dermatol*. 1989;7:117-22.
29. Hayes CG, Manaloto CR, Gonzales A, Ranoa CP. Dengue infections in the Philippines: clinical and virological findings in 517 hospitalized patients. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;39:110-6.
30. Kuberski T, Rosen L, Reed D, Mataika J. Clinical and laboratory observations on patients with primary and secondary dengue type 1 infections with haemorrhagic manifestations in Fiji. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:775-83.
31. Guard RW, Stallman ND, Wiermers MA. (1984) Dengue in the northern region of Queensland, 1981-1982. *Med J Aust*. 1984;140:765-9.
32. Liu HW, Ho TL, Hwang CS, Liao YH. Clinical observations of virologically confirmed dengue fever in the 1987 outbreak in southern Taiwan. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. 1989;5:42-9.
33. Chungue E, Buruoa C, Boutin JP, Philippon G, Laudon F, Plichart R, et al. Dengue 1 epidemic in French Polynesia, 1988-1989: surveillance and clinical, epidemiological, virological and serological findings in 1752 documented clinical cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:193-7.
34. Loroño Pino MA, Farfán Ale JA, Rosado Paredes EP, Kuno G, Gubler DJ. Epidemic dengue 4 in the Yucatan, México, 1984. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1993;35:449-55.
35. de Andino RM, Botet MV, Gubler DJ, García C, Laboy E, Espada F, et al. The absence of dengue virus in the skin lesions of dengue fever. *Int J Dermatol*. 1985;24:48-51.
36. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet*

- Infect Dis. 2002;2:33-42.
37. Pan American Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Américas: Guidelines for prevention and control. Scientific publication No. 548, 1994.
 38. John TJ. Dengue fever and dengue hemorrhagic fever. *Lancet*. 2003;361:181-2.
 39. Martinez E. Dengue hemorrágico en crianças. La Habana: Editorial Jose Marti; 1992. p.1-180.
 40. Dietz V, Gubler DJ, Ortiz S, Kuno G, Sather G, Gomez I, et al. The 1986 dengue fever outbreak in Puerto Rico. *Dengue Surveil Summ*. 40, 1-2.
 41. Wells RA, Scott RM, Pavanand K, Sathitsathein V, Cheamudon U, Macdermott RP. Kinetics of peripheral blood leukocyte alterations in Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Infect Immun*. 1980;28:428-33.
 42. Thisyakorn U, Nimmannitya S, Ningsanond V, Soogarun S. Atypical lymphocyte in dengue hemorrhagic fever: its value in diagnosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1984;15:32-6.
 43. Kuo CH, Tai DI, Chien CSC, Lan CK, Chiou SS, Liaw YF. Liver biochemical tests and dengue fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;47:265-70.
 44. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18:392-7.
 45. Srichaikul T, Nimmannitaya S, Artchararit N, Siriasawakul T, Sungpeuk P. Fibrinogen metabolism and disseminated intravascular coagulation in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. 1977;26:525-32.
 46. De Paula SO, Fonseca BA. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:390-8. Epub 2005 May 9.
 47. de Oliveira Poersch C, Pavoni DP, Queiroz MH, de Borba L, Goldenberg S, dos Santos CN, et al. Dengue vírus infection: comparison of methods to diagnose acute disease. *J Clin Virol*. 2005;32:272-7.
 48. Siler JF, Hall MW, Hitchens AP. Dengue: its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity and prevention. *Philipp J Sci*. 1926;29:1-302.
 49. Simmons JS, St John JH, Reynolds FHK. Experimental studies of dengue. *Philipp J Sci*. 1931;44:1-247.
 50. Sumarmo , Talogo W, Asrin A, Isnuhandojo B, Sahudi A. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics*. 1982;69:45-9.
 51. Tassaniyon S, Vasanawathana S, Chirawatkul A, Rojanasuphot S. Failure of high dose methyl prednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled double blind study. *Pediatrics*. 1993;92:111-5.
 52. Uttayopas C. Effect of heparin and antiplasmin on platelet level in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18:380-2.
 53. Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 2 ed. Brasília : Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão; 2005. 24 p.
 54. Terry SI, Golden MHN, Hanchard B, Bain B. Adult Reye's syndrome after dengue. *Gut*. 1980;24:436-8.
 55. Kho LK, Sumarmo Wulur H, Jahja EC, Gubler DJ. Dengue haemorrhagic fever accompanied by encephalopathy in Jakarta. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1981;12:83-6.
 56. Iyngkaran N, Yadav M, Harun F, Kamath KR. Augmented tumour necrosis factor in Reye's syndrome associated with dengue virus. *Lancet*. 1992;340:1466-7.
 57. Alvarez ME, Ramirez-Ronda CH. Dengue and hepatic failure. *Am J Med*. 1985;79:670-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Omar Lupi

Rua Frei Leandro, 16 apt 501, Lagoa.

22470 210 - Rio de Janeiro - (RJ)

Fax: (21) 2521-5812

E-mail: omarlupi@globo.com

Questões e resultados das questões

1. A grande disseminação da dengue, relacionada à atual pandemia da doença, tem sua origem:
 - a) nas migrações humanas que precederam a colonização das Américas
 - b) nas más condições higiênicas observadas na Idade Média
 - c) nas viagens européias dos séculos XV e XVI
 - d) no aumento do comércio mundial no pós-guerra
2. Qual das áreas geográficas abaixo relacionadas podem ser consideradas endêmicas para dengue atualmente?
 - a) Norte da África e sudeste asiático
 - b) Sudeste asiático e Islândia
 - c) América do Sul e Rússia
 - d) Sudeste asiático e América do Sul
3. Quais os sorotipos de dengue existentes atualmente no Brasil?
 - a) DEN-1, 2 e 3
 - b) DEN-3 e DEN-4
 - c) DEN-1, 2, 3 e 4
 - d) DEN-1,3 e 4
4. A dengue hemorrágica foi formalmente descrita no continente americano pela primeira vez em:
 - a) 1981
 - b) 1984
 - c) 1987
 - d) 1989
5. Em que família viral pode ser incluído o vírus da dengue?
 - a) Filovírus
 - b) Hantavírus
 - c) Flavivírus
 - d) Herpesvírus
6. O vírus da dengue apresenta as seguintes características virológicas:
 - a) trata-se de um RNA vírus envelopado
 - b) trata-se de um DNA vírus não envelopado
 - c) trata-se de um retrovírus
 - d) trata-se de DNA vírus dotado de transcriptase reversa
7. O local de replicação inicial do vírus da dengue após ser inoculado pela picada do mosquito é:
 - a) o fibroblasto
 - b) o melanócito
 - c) o linfonodo regional
 - d) a área de semimucosa
8. A mialgia da dengue pode ser parcialmente explicada por:
 - a) replicação viral nos miócitos
 - b) replicação viral nas terminações nervosas livres
 - c) efeito colateral de antibióticos erroneamente prescritos
 - d) efeito deletério nas sinapses nervosas
9. A febre relacionada à dengue pode ser explicada por:
 - a) liberação de TNF-alfa e IL-6
 - b) liberação de IL-1 e IL-2
 - c) redução dos níveis de TNF-beta
 - d) atuação dos superantígenos da pele
10. Qual o sorotipo mais agressivo da dengue?
 - a) DEN-1
 - b) DEN-2
 - c) DEN-3
 - d) São todos iguais
11. A teoria de Halstead relacionada à dengue:
 - a) explica a diferença de patogenicidade entre os diferentes sorotipos de dengue
 - b) correlaciona a gravidade clínica com a idade da primo-infecção pela dengue
 - c) explica a patogênese da dengue hemorrágica em indivíduos reinfetados
 - d) explica como ocorre a reação imunecelular e de complemento contra a dengue
12. Qual o fator etiopatogênico considerado fundamental na gênese da dengue hemorrágica?
 - a) Extravasamento capilar aumentado
 - b) Coagulação intravascular disseminada
 - c) Hemoconcentração e linfopenia
 - d) Hemodiluição e trombocitose
13. Qual a razão da dor retroorbital, achado tão comum na dengue clássica?
 - a) Movimentação dos olhos associada com a congestão conjuntiva
 - b) Iridociclite aguda anterior
 - c) Ceratoconjuntivite pseudopódica
 - d) Uveíte posterior complicada com extravasamento do humor aquoso
14. A erupção maculopapulosa relacionada à dengue pode ser primeiro observada em:
 - a) membros superiores
 - b) membros inferiores
 - c) dorso
 - d) tórax
15. Qual padrão de erupção cutânea é considerado típico da dengue?
 - a) Erupção maculopapulosa rendilhada

- b) Ilhas de pele são permeando área eritematoinfiltrada
- c) Petéquias e equimoses disseminadas nos braços
- d) Não há padrão de erupção cutânea considerado típico na dengue
16. Nos surtos pelos sorotipos DEN-3 e DEN-4 foram descritas lesões dermatológicas atípicas do tipo:
- a) urticárias e erupções escarlatiniformes
- b) vasculites cutâneas e lesões nodulares
- c) erupção nodulotuberosa e gomas isoladas
- d) eritema polimorfo com lesões em alvo
17. São considerados fatores de risco para dengue hemorrágica:
- a) sexo masculino e idade inferior a seis anos
- b) usuário de drogas injetáveis e hemofílicos
- c) caucasianos e com idade inferior a 12 anos
- d) pacientes HIV-positivos e alcoólatras
18. O isolamento viral é considerado:
- a) método-ouro de diagnóstico da dengue
- b) útil no contexto da vigilância epidemiológica
- c) impossível de ser feito no caso da dengue
- d) rápido e efetivo estando em implantação em todo o Brasil
19. Além do *Aedes aegypti* quais outros vetores são importantes no dengue?
- a) *Aedes nigromanum*
- b) *Phialophora verrucosa*
- c) *Aedes albopictus*
- d) *Culex irritans*
20. Qual a medicação de escolha no tratamento da mialgia e febre da dengue?
- a) Cloroquina
- b) Diclofenaco de sódio
- c) Amoxicilina
- d) Acetaminofen

GABARITO

Fatos e mitos sobre imunomoduladores. An Bras Dermatol. 2007;82(3):207-21.

- | | |
|-------|-------|
| 1. C | 11. D |
| 2. D | 12. C |
| 3. D | 13. A |
| 4. D | 14. B |
| 5. C | 15. A |
| 6. B | 16. C |
| 7. A | 17. A |
| 8. A | 18. D |
| 9. C | 19. A |
| 10. B | 20. B |

Como citar este artigo: Lupi O, Carneiro CG, Coelho. ICB Manifestações mucocutâneas da dengue. An Bras Dermatol. 2007;82(4):291-305

How to cite this article: Lupi O, Carneiro CG, Coelho. Mucocutaneous manifestations of dengue. An Bras Dermatol. 2007;82(4):291-305