

ALTERAÇÕES HEPÁTICAS RELACIONADAS À DENGUE: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

Maria Gabriella Batista RAMOS¹

Profa. Ms. Vânia Luiza Ferreira Lucatti SATO²

RESUMO

A dengue é uma doença infecciosa viral grave, transmitida pela picada de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, sendo atualmente, a arbovirose de maior incidência no mundo. Os sintomas da doença clássica são febre alta, cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro orbital, náuseas, vômitos, diarreia, exantema e prurido cutâneo. Este artigo consiste em uma revisão bibliográfica, cujo objetivo é compilar informações acerca da epidemiologia e aspectos clínicos da dengue, bem como das alterações hepáticas causadas pela doença. A dengue é considerada como um problema de saúde pública mundial, especialmente nos países tropicais e subtropicais, cujas condições ambientais favorecem a proliferação do mosquito. No Brasil, até 2010 o país viveu quatro grandes epidemias de dengue e, entre 2010 a 2016, o maior surto ocorreu em 2015, com aproximadamente 1,7 milhões de casos e 863 óbitos. A infecção pelo vírus se inicia com a picada de mosquitos fêmeas infectadas, que introduzem o vírus no hospedeiro via rota subcutânea. Com a proliferação acentuada do vírus, as formas graves da doença podem apresentar sinais de disfunção de órgãos como o coração, pulmões, rins, fígado e sistema nervoso central. O dano às células hepáticas pode ser causado diretamente pela toxicidade viral ou ser resultado de lesão imunológica descontrolada em resposta ao vírus. Dentre os sinais clínicos de comprometimento hepático, são relatadas dores abdominais, náuseas, vômitos, e anorexia. A dengue clássica pode ser tratada apenas com remédios sintomáticos e ingestão hídrica. Neste sentido, a falta de informações sobre a estrutura do vírus, penetração nas células do hospedeiro e indução da resposta imune, dificulta o desenvolvimento de vacinas. Portanto, considerando todas as possibilidades de agravamento hepático e as limitações atuais com relação ao tratamento da dengue, conclui-se que são necessários maiores investimentos em pesquisas científicas que contribuam para o desenvolvimento de vacinas, contemplando estudos descritivos, terapêuticos e de ações de combate ao vetor.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*. Dengue. Patologia. Danos hepáticos.

¹ Discente do curso de graduação de Biomedicina pela Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF. Fernandópolis – SP.

² Docente Mestre do curso de graduação de Biomedicina pela Fundação Educacional de Fernandópolis – FEF. Fernandópolis – SP.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é, atualmente, a arbovirose de maior incidência no mundo, sendo endêmica em todos os continentes, exceto na Europa. Aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas encontram-se sob o risco de se infectarem, principalmente, em países tropicais nos quais as condições climáticas (temperatura e umidade) são favoráveis a proliferação do mosquito vetor (CASTRO; QUEIROZ, 2016). Em 2019, foram registrados 1.544.987 casos prováveis de dengue no país, sendo que a região Centro-Oeste apresentou 1.349,1 casos/100 mil habitantes, seguida das regiões Sudeste (1.159,4 casos/100 mil habitantes), Nordeste (376,7 casos/100 mil habitantes), Norte (195,8 casos/100 mil habitantes) e Sul (165,2 casos/100 mil habitantes). Destacam-se os estados de Minas Gerais, São Paulo e Goiás que concentraram 67,9% dos casos prováveis do país (BRASIL, 2020).

A dengue é uma doença infecciosa viral grave, transmitida pela picada de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*. O vírus possui material genético de RNA (ácido ribonucleico) e a infecção se dá por alguns sorotipos (DENV 1-4) que, apesar de serem vírus diferentes, são transmitidos pelo mesmo vetor, podendo apresentar diferentes quadros clínicos (SILVA, 2017). Os vírus conhecidos hoje como DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 podem causar tanto a dengue clássica quanto a dengue hemorrágica. Ao ser infectado por um desses vírus, o ser humano adquire imunidade, mas pode ainda apresentar outros tipos, cujos sintomas tendem a ser mais graves em casos de reinfecção (ARAÚJO, 2016). Hoje em dia, existem muitos protocolos de RT-PCR disponíveis para diagnóstico da dengue, podendo ser mais geral, para todos os quatro (menor custo), ou mais específico, para detectar e distinguir os quatro sorotipos isoladamente (XAVIER et al., 2014).

Dias et al. (2010) advertem que o vírus da dengue é transmitido especialmente pela picada da fêmea do mosquito *A. aegypti*, mas salienta também a existência de outra espécie transmissora, *Aedes albopictus*, que é morfologicamente semelhante ao *A. aegypti* e também tem poder proliferativo, sendo responsável por surtos da doença em países do continente asiático. O *A. aegypti* é um mosquito de hábito doméstico com predominância na zona urbana e necessita da presença de seres humanos para se estabelecer na cidade. Alimenta-se de sangue humano e possui estágios de vida bastante definidos (FIOCRUZ, 2016). Possui hábito diurno, utilizando-se preferencialmente de depósitos de água limpa para deposição dos ovos, os quais têm uma alta capacidade de

resistir à dessecação. Essa característica tem revelado grande capacidade de adaptação a situações ambientais desfavoráveis (WHO, 2002).

O vírus é encontrado no sangue, em média, 5 a 6 dias após a picada por um mosquito infectado. Este intervalo de tempo é denominado de período de incubação intrínseco. A viremia dura cerca de 4 a 5 dias, iniciando-se no primeiro dia antes do aparecimento da febre. Nesse período, a pessoa pode ser picada e o vírus passa a infectar outro mosquito. Após um período de 8 a 12 dias, o mosquito fêmea passa a ser capaz de transmitir o vírus, sendo infectante pelo resto da vida e podendo transmitir o vírus cada vez que picar um ser humano (LOURENÇO et al, 2003).

Os sintomas da doença clássica são febre alta, de 39°C a 40°C, cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro orbital, náuseas, vômitos, diarreia, exantema e prurido cutâneo. Entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, quando ocorre a defervescência da febre, podem surgir sinais e sintomas como vômitos frequentes, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, sonolência ou irritabilidade excessiva, hipotermia, sangramento de mucosas, diminuição da sudorese e derrames cavitários (BRASIL, 2013).

Para Oliveira (2009), constantemente observam-se repercussões hematológicas nos pacientes com dengue. São comuns as alterações no hemograma, como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia e alterações de hemostasia sanguínea com presença frequente de manifestações hemorrágicas. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica a fim de reduzir a chance de mortalidade (MENDES, 2014).

A Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) possui os mesmos sintomas iniciais da dengue clássica. Entretanto há agravamento do quadro clínico no terceiro ou quarto dia da doença, com dor abdominal e manifestações hemorrágicas em função da saída de plasma dos vasos, causando insuficiência circulatória. Esses sintomas, agravados, podem levar a um quadro de choque causando a morte em 12 a 24 horas ou levar à recuperação após tratamento apropriado (MENDES, 2014).

Para um diagnóstico preciso da dengue são realizados testes para outras doenças, tais como: gripe, rubéola, sarampo e outras infecções virais, bacterianas e exantemáticas (BRASIL, 2002). Vale salientar que, uma vez constatado o diagnóstico da dengue, não há um tratamento específico, já que a terapia realizada hoje em dia baseia-se apenas no tratamento dos sinais e sintomas apresentados pelo indivíduo (MENDES, 2014).

Portanto, considerando a abrangência dos casos de dengue em âmbito mundial e seus respectivos aspectos clínicos e sintomáticos muitas vezes graves, faz-se necessário revisar bibliograficamente dados, atuais e históricos, disponíveis na literatura sobre o tema.

2. OBJETIVO

O artigo consiste em uma revisão bibliográfica, cujo objetivo é compilar informações atuais e históricas acerca da epidemiologia e aspectos clínicos da dengue, bem como de possíveis alterações hepáticas causadas pela doença, atualizando e informando os leitores sobre o tema em questão.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. HISTÓRICO E OCORRÊNCIA DA DENGUE NO BRASIL

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, que pode ser benigna ou grave, classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como dengue sem e com sinais de alarme e dengue grave (BÖHM et al., 2016). Especula-se que a palavra dengue tenha surgido na Espanha, significando originalmente “dengo ou manha”, ou tenha origem africana (Zanzibar), onde recebeu o nome de “*ki denka pepo*”, ou “*dengo*”. Em 1779 foram descritas na literatura médica as primeiras epidemias de dengue, em Jacarta (ilha de Java), Alexandria e Cairo (Egito). No século XIX, quatro grandes epidemias ocorreram no Caribe e no sul dos EUA e uma pandemia de dengue clássica tomou o Sudeste Asiático depois da Segunda Guerra Mundial. Na década de 1950 foram relatados os primeiros casos de dengue hemorrágica nas Filipinas e na Tailândia (XAVIER et al., 2014).

Por muito tempo, a dengue e a febre hemorrágica de dengue constituíram problemas restritos aos países do Sudeste Asiático e da Oceania (BRAGA; VALLE, 2007). Provavelmente o vírus chegou ao Brasil no período colonial e veio da África, trazido pelos escravos. Durante os anos seguintes, não foram relatados casos no país, porém, por volta de 1970 a dengue retornou ao Brasil sendo responsável pela transmissão do vírus em epidemias registradas desde o início dos anos de 1980 e disseminando-se em todos os estados brasileiros (LOURENÇO et al., 2003). O primeiro surto registrado no Brasil, após a reentrada do mosquito no país, aconteceu em 1982 (OSANAI et al., 1983).

Na segunda metade do século XX, a partir de 1986, a dengue adquiriu importância epidemiológica, quando irrompeu a epidemia no Rio de Janeiro e a circulação do sorotipo 1 (DENV-1), que logo alcançou a Região Nordeste. Dessa forma, a dengue se tornou endêmica no Brasil, intercalando-se epidemias, geralmente associadas à introdução de novos sorotipos, em áreas anteriormente indenes. No período entre 1986 e 1990, as epidemias de dengue se restringiram a alguns estados das Regiões Sudeste (Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais) e Nordeste (Pernambuco, Alagoas, Ceará e Bahia).

Em 1990 houve a introdução de um novo sorotipo, DENV-2, também no Rio de Janeiro, o que agravou a situação da doença no estado (BRAGA; VALLE, 2007). Com a inclusão do sorotipo DENV-2, notificaram-se 1.952 casos de dengue hemorrágica, com 24 mortes e, no final do ano 2000, foi isolado, no Rio de Janeiro, o sorotipo DENV-3. Assim, no ano de 2001 os sorotipos circulantes no Brasil eram: DENV-1, DENV-2 e DENV-3, sendo que, DENV-1 e 2, neste mesmo período, foram os de maior predominância no território brasileiro e o DENV-4 ainda não se encontrava circulante (CASTRO; QUEIROZ, 2016).

Em 2002 foram registrados cerca de 800 mil casos de dengue no Brasil, o que correspondeu a 80% dos casos de toda a América no mesmo ano, com 150 óbitos por FHD. Na ocasião, esse número absoluto de mortes excedeu, pela primeira vez, o número de mortes por malária (BRAGA; VALLE, 2007). A partir de 2006 houve recirculação do sorotipo 2 em alguns estados, após alguns anos de predomínio do DENV-3. Esse cenário levou a um aumento do número de casos, assim como da forma mais grave e de relatos de hospitalização (XAVIER et al., 2014).

Em 2008 ocorreram novas epidemias, causadas pelo DENV-2, em diversos estados, agravando ainda mais a situação em relação ao total de internações e de óbitos. As epidemias desse período foram caracterizadas por um padrão de gravidade principalmente em crianças, chegando a corresponder a cerca de 50% dos casos internados em alguns municípios (XAVIER et al., 2014).

Os primeiros indícios do sorotipo 4 (DENV-4) foram registrados ao norte da América do Sul e as primeiras notificações no Brasil ocorreram em Roraima, a partir de julho do ano de 2010, por onde o vírus reingressou no país, proveniente da Venezuela (CASTRO; QUEIROZ, 2016). Posteriormente o vírus se disseminou pelo país, sendo detectado no Norte (Amazonas e Pará) e no Nordeste (Bahia, Pernambuco e Piauí). No

Sudeste, o primeiro episódio da doença ocorreu no estado do Rio de Janeiro, em 2011 (ROCCO et al., 2012).

Portanto, em resumo, a ordem cronológica de surgimento dos sorotipos virais no Brasil foram (FIOCRUZ, 2020):

- **1986** – surgimento do sorotipo DENV-1 no Estado do Rio de Janeiro, causando epidemia e dispersão para diversas regiões do Brasil.
- **1990** – introdução do DENV-2, também no Estado do Rio de Janeiro, onde confirmou-se o primeiro caso de dengue hemorrágico, com o aparecimento de formas graves também em outras regiões do país.
- **2000** – foi isolado o DENV-3 no município de Nova Iguaçu (RJ).
- **2010** – o DENV-4 foi isolado a partir de casos detectados no estado de Roraima e no Amazonas.

Até 2010, o país viveu quatro grandes epidemias de dengue. A primeira foi em 1998, causada pelo sorotipo DENV-1, com mais de 500.000 casos. A segunda epidemia ocorreu em 2002, causada pelo sorotipo DENV- 3, totalizando mais de 600.000 casos. A terceira epidemia ocorreu em 2008, causada pelo sorotipo DENV-2, e a quarta epidemia ocorreu em 2010 causada novamente pelo sorotipo DENV-1 (SANTOS, 2012). Assim, podemos notar que a nomenclatura ocorreu por ordem cronológica de aparição e introdução dos sorotipos virais no país, não sendo relacionada às ocorrências de epidemias.

Estudos realizados no Brasil e na América Latina, entre 2002 e 2012, apontaram que a transmissão da doença apresentou um comportamento cíclico nesse período, variando entre altas e baixas incidências (BÖHM et al., 2016). Assim, entre os anos de 2002 e 2012, a incidência de casos para alguns estados brasileiros se manteve no mesmo patamar, enquanto outros tiveram aumento ou diminuição do número de casos, alterando-se entre as classificações de baixa, média ou alta incidência (Figura 1).

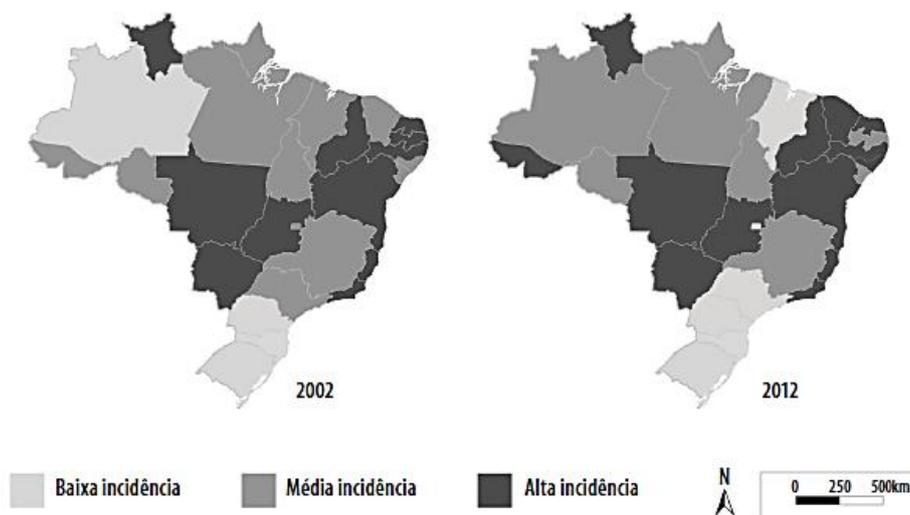


Figura 1. Estados brasileiros classificados com baixa, média e alta incidência de dengue nos anos de 2002 e 2012. Fonte: BÖHM et al., 2016.

No período entre 2010 a 2016, o maior surto de dengue no Brasil ocorreu em 2015, com aproximadamente 1,7 milhões de casos e 863 óbitos (RODRIGUES, 2017). No ano de 2014 e 2015 o Ministério da Saúde confirmou a transmissão de duas novas doenças pelo *A. aegypti*: a Febre Chikungunya e o Zika Vírus, e a possível reincidência da febre amarela urbana (BRASIL, 2015).

Desde 1985, campanhas educativas institucionais têm sido realizadas pelos órgãos da área da saúde, com o objetivo de informar a população sobre a doença, formas de combate, seus vetores e medidas preventivas. As campanhas ocorrem desde então pelos mais diversos meios de comunicação, visando o fácil acesso por parte da comunidade e, além disso, são realizadas massivamente nos períodos mais chuvosos do ano, nos quais são relatados altos níveis de infestação dos vetores (TAUIL, 2002).

Os países localizados em áreas tropicais e subtropicais são mais suscetíveis a epidemias em função de diversos condicionantes, tais como: mudanças globais, alterações climáticas, variabilidade do clima, uso da terra, armazenamento de água e irrigação, crescimento da população humana e urbanização (VIANA; IGNOTTI, 2013). No Brasil, a dengue apresenta um padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano, período mais quente e úmido, típico dos climas tropicais (BRAGA; VALLE, 2007). As alterações climáticas impactam no aumento de mais de 2 bilhões de pessoas expostas à dengue e as projeções para 2085 sugerem que cerca de 5 a 6 bilhões de pessoas (50 a 60 % da população global) estarão em risco de transmissão da doença (VIANA; IGNOTTI, 2013). Portanto, a dengue é uma doença considerada como um problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente nos países

tropicais e subtropicais, cujas condições socioambientais favorecem o desenvolvimento e a proliferação de seu principal vetor, o mosquito *A. aegypti* (BÖHM et al, 2016).

3.2. BIOLOGIA DO *Aedes aegypti* COMO VETOR

A dengue é transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* seu principal vetor. O *Aedes albopictus* é, nos dias de hoje, um vetor de importância secundária na Ásia, mais associado à transmissão em meio rural ou semiurbano (BRAGA; VALLE, 2007). A distribuição geográfica do vetor mostra uma forte dependência com temperatura e umidade, de tal forma que nos períodos ou locais mais quentes e chuvosos há um aumento da quantidade de mosquitos, resultando em maior incidência de casos de dengue (YANG et al., 2007).

O mosquito *A. aegypti* é diurno, apresenta coloração preta com listras e manchas brancas nas regiões do abdome e pernas (Figura 2), e possui preferência por lugares urbanos e domiciliares, onde encontra afinidade por sangue humano (TAVEIRA; FONTES; NATAL, 2001).



Figura 2. Mosquito da espécie *Aedes aegypti*.

Fonte: <https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/aedes-aegypti>.

O ciclo de vida do mosquito apresenta-se em duas fases de desenvolvimento: aquática e terrestre. Na fase aquática o encontramos como ovo, larva e pupa; e na fase terrestre é o mosquito adulto (Figura 3).

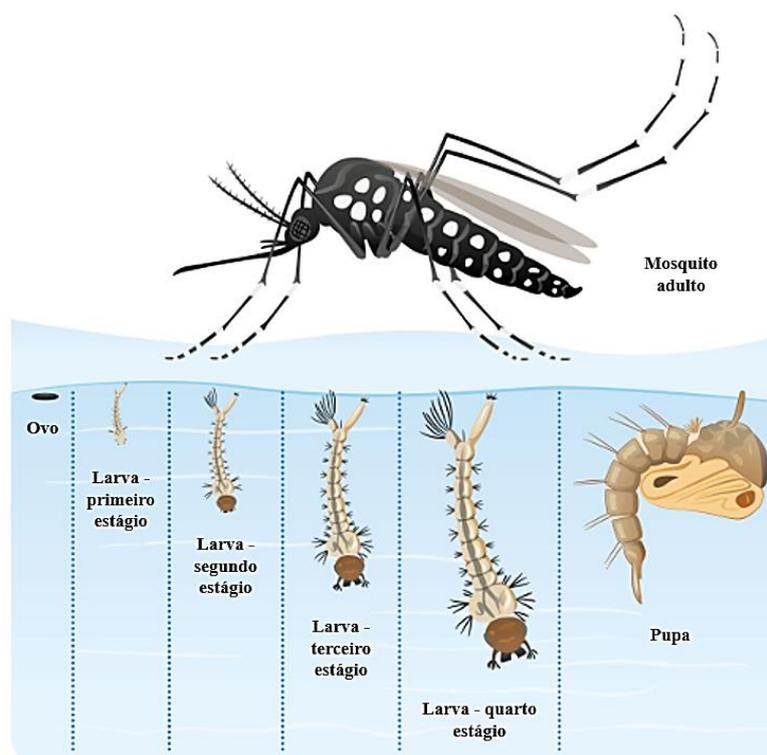
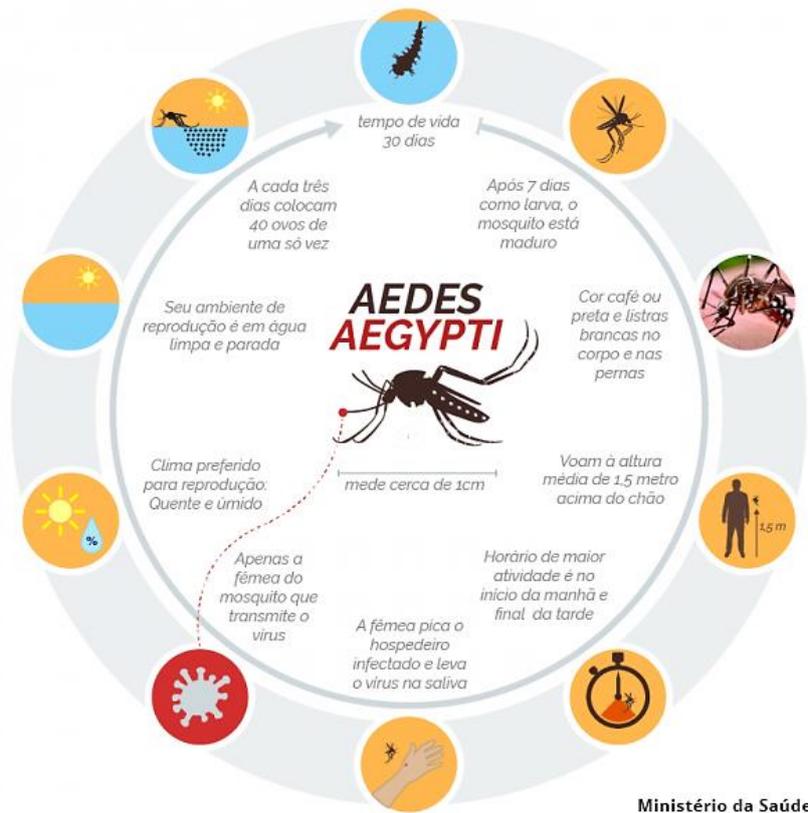


Figura 3. Estágios de vida do mosquito *Aedes aegypti*.

Fonte: <https://www.tuasaude.com/ciclo-de-vida-do-aedes-aegypti/> (com modificações).

Os ovos são depositados pelas fêmeas em recipientes com água, porém, fora do meio líquido, próximo à linha d'água, ficando aderidos à parede interna dos recipientes. O período para o desenvolvimento embrionário dura, em condições favoráveis, de 2 a 3 dias (MENDES, 2014). A fêmea do *A. aegypti* suga o sangue de animais vertebrados e/ou homem para maturação dos ovos. Em seguida, no momento da postura, estes são depositados no interior das paredes de depósitos denominados criadouros (RODRIGUES, 2017). O período larvário, em boas condições, não ultrapassa cinco dias, sendo esta a fase de alimentação e crescimento. Quando em baixa temperatura e falta de alimentos, esta fase pode se prolongar por semanas, até se tornarem pupas. A fase de pupa é caracterizada pela ausência de alimentação, sendo então a fase onde ocorre a metamorfose para o estágio adulto (SILVA; MARIANO; SCOPEL, 2008).

O tempo até chegar à fase de mosquito leva cerca de 10 dias, mas vale salientar que a fase de maior resistência é a de ovo, pois o mesmo é resistente à dessecação por períodos que variam de seis meses a um ano, até que se instale uma situação favorável para seu crescimento (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020). O tempo médio de vida do mosquito é de 30 dias e a transmissão se dá pela picada da fêmea infectada (Figura 4) (WHO, 2002).



Ministério da Saúde

Figura 4. Ciclo de vida e hábitos do mosquito transmissor da dengue, o *Aedes aegypti*.

Fonte: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/aedes-aegypti>.

A fêmea do mosquito possui maior atividade de manhã ou ao entardecer, picando uma pessoa a cada 20 ou 30 minutos, atingindo geralmente pés e tornozelos por sobrevoar baixo. A picada não coça e é praticamente indolor, devido a uma substância anestésica presente na saliva do vetor (FILHA; SOUZA, 2019).

Ao ser transmitido a um ser humano, o vírus é encontrado no sangue, em média, 5 a 6 dias após a picada por um mosquito infectado. Este intervalo de tempo é denominado de período de incubação intrínseco. A viremia dura cerca de 4 a 5 dias, iniciando-se no primeiro dia antes do aparecimento da febre. Nesse período, a pessoa pode ser picada e o vírus passa a infectar outro mosquito (LOURENÇO et al., 2003). Assim, a fêmea do mosquito infecta-se com o vírus da dengue quando se alimenta de sangue humano contaminado (no período de viremia) (FILHA; SOUZA, 2019). O período de incubação extrínseca pode variar de 7 a 10 dias e compreende desde a ingestão do sangue infectado até o momento em que o mosquito é capaz de transmitir o vírus, após replicação e instalação nas glândulas salivares, epitélios intestinais e cerebrais do inseto (YANG, 2003). O vetor permanece infectante até a sua morte, sem qualquer apresentação patogênica ou lesões mínimas a ele, podendo transmitir o vírus cada vez que picar um ser humano (LOURENÇO et al., 2003).

As ações de combate ao *A. aegypti* podem ser divididas em duas estratégias principais: as que visam a erradicação do mosquito; e as que visam apenas o controle da densidade populacional dos insetos. Contudo, ambas possuem três princípios básicos: ações de educação, informação e comunicação; combate direto ao vetor (biólogo, físico, e químico); e saneamento do meio ambiente (YANG et al., 2007; RODRIGUES; CANGIRANA, 2020). Atualmente o uso de técnicas de combate ao vetor é associado a outros componentes como o saneamento básico, além das ações de educação, comunicação e informação (YANG et al., 2007; RODRIGUES; CANGIRANA, 2020).

Segundo Terra et al. (2017), para o controle eficaz do *A. aegypti* existem três tecnologias ou possibilidades disponíveis:

- **Controle biológico:** fundamentado no uso patógenos ou predadores com potencial para diminuir a população vetorial. Como exemplos podemos citar os invertebrados aquáticos ou algumas espécies de peixes, que se alimentam das larvas e pupas, ou então algumas bactérias, fungos e outros parasitas que atuam como patógenos liberando toxinas;

- **Controle mecânico (ou físico):** baseia-se no emprego de técnicas eficazes em extinguir os criadouros e o vetor e/ou mitigar a proximidade do *A. aegypti* com o homem. Como exemplo podemos citar a destruição, a destinação adequada e/ou a proteção de criadouros, drenagem de reservatórios e instalação de telas em portas e janelas;

- **Controle químico:** fundamenta-se no emprego de produtos químicos, que são capazes de ser similares a um hormônio juvenil, inibidores de síntese de quitina e neurotóxicos para matar larvas e insetos adultos.

O saneamento básico tem o objetivo e capacidade de reduzir os criadouros do vetor, através de medidas como cobrir recipientes que contenham água, e eliminação ou tratamento de criadouros naturais. As ações de educação, comunicação e informação possuem grande importância, pois são capazes de atingir grandes massas, popularizando o conhecimento por meio de palestras, campanhas e até mesmo a atuação dos agentes de saúde em cada moradia. A participação da comunidade nesse cenário preventivo de combate ao mosquito da dengue, juntamente com as mudanças de hábitos, permitem uma maior efetividade com relação aos cuidados individuais e coletivos, destacando-se sempre a necessidade de diminuir e/ou eliminar os possíveis focos de instalação do *A. aegypti* (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020).

Além da atenção direta aos criadouros, alguns cuidados podem ser tomados rotineiramente, tais como: uso de roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia (quando os mosquitos são mais ativos), principalmente durante os surtos; uso de repelentes e inseticidas, seguindo as instruções do fabricante; instalação de mosquiteiros, especialmente para aqueles que dormem durante o dia (bebês, pessoas acamadas e trabalhadores noturnos, entre outros) (MANIERO et al., 2016).

Dentre todas as técnicas disponíveis para o controle da reprodução dos vetores e consequente redução nos números de novos casos de dengue, a educação da população e investimento informacional visando a conscientização da comunidade ainda são os meios mais eficazes de combate à disseminação dos mosquitos e do vírus da dengue.

3.3. O VÍRUS DA DENGUE: EPIDEMIOLOGIA, SINTOMAS E DIAGNÓSTICO

O vírus da dengue, ou DENV, é membro da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*, e possui 4 sorotipos antigenicamente distintos, DENV-1, -2, -3 e -4 que demonstram cerca de 60% de identidade na sequência genômica. O material genético é composto por uma fita simples de RNA com 10.700 nucleotídeos, que codifica três proteínas estruturais, capsídeo (C), membrana (M) e envelope (E), e sete proteínas não estruturais, (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) importantes para a replicação viral. O DENV utiliza a endocitose mediada pela clatrina para adentrar a célula. Em seguida, a acidificação da vesícula endocítica leva ao rearranjo da glicoproteína de superfície E, fusão das membranas virais e do hospedeiro e liberação do RNA viral no citoplasma (OLIVEIRA, 2012).

A infecção pelo DENV se inicia com a picada dos mosquitos vetores infectados, introduzindo o vírus no hospedeiro via rota subcutânea, dentro da epiderme ou derme. Dessa forma, as células localizadas no epitélio, tais como as células de Langerhans epidermais ou células dendríticas (DCs) imaturas dérmicas, são as primeiras atingidas, sendo importantes alvos da replicação viral (OLIVEIRA, 2012). Os vírus da dengue só são capazes de infectar seres humanos e primatas superiores por meio da picada do mosquito vetor, não havendo transmissão pelas vias oral, respiratória ou sexual. No entanto, existem documentados casos de transmissão vertical (mãe para o feto ou recém-nascido) e transfusional (CAMPOS, 2012).

Após inoculado, o vírus faz uma primeira replicação em células musculares estriadas e lisas, fibroblastos, em linfonodos locais e circulam livres no plasma e no interior de monócitos e macrófagos. Ao passo que vão se multiplicando, tem-se a

instalação do quadro de viremia, onde há disseminação do vírus por todo o organismo (FILHA; SOUZA, 2019).

Sabe-se que os vírus da dengue têm tropismo por células fagocitárias (por exemplo, monócitos e macrófagos), as quais são os maiores sítios de replicação viral (FIGUEIREDO, 1999). Os primeiros linfócitos a serem ativados são os CD4, e posteriormente os CD8, com liberação de citocinas. A infecção viral induz apoptose de linfócitos T nos primeiros dias e, conforme a intensidade, pode influenciar favoravelmente na eliminação do vírus ou provocar a lise de células, diminuindo temporariamente a competência imunológica do paciente e provocando danos aos tecidos do hospedeiro, como endotélio, hepatócitos, cardiomiócitos, neurônios, células tubulares renais, e outros (CAMPOS, 2012).

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos do DENV pode causar desde uma infecção assintomática ou uma doença febril e autolimitada conhecida como febre da dengue (FD), até formas clínicas graves, potencialmente fatais caracterizadas por hemorragia, hemoconcentração, disfunção de vários órgãos, a febre hemorrágica da dengue (FHD) e síndrome do choque da dengue (SCD) (GUZMAN et al., 2010).

A dengue clássica caracteriza-se por febre alta sem motivo aparente, sendo este o primeiro sintoma que pode vir acompanhado de outros, geralmente se manifestando após o período de incubação de 3 a 7 dias. A primeira fase da infecção se caracteriza por aparecimento de febre, seguindo-se o período crítico de defervescência e, por fim, a fase de recuperação. Em geral, a febre observada no início conta com temperaturas acima de 38°C, e os pacientes se queixam também de cefaleia retro orbitária (dor nos olhos), vômito, náuseas, diarreia, mialgia, dores articulares e prostração (MANIERO et al., 2016). Nas crianças, a febre é mais elevada, e os sintomas são mais brandos (SIMMONS, 2012). A ocorrência de uma enfermidade febril inespecífica e de curta duração, cursando com faringite, rinite, tosse branda e febre baixa, é mais comum em lactentes e crianças pré-escolares (MANIERO et al., 2016). Entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, quando ocorre a defervescência da febre, podem surgir sinais e sintomas como vômitos frequentes, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório, sonolência ou irritabilidade excessiva, hipotermia, sangramento de mucosas, diminuição da sudorese e derrames cavitários (BRASIL, 2013).

A defervescência também é conhecida como período crítico da dengue porque é a fase da doença em que há maior probabilidade de ocorrer complicações graves.

Durante a fase de defervescência, que dura em torno de 48h, a maioria dos pacientes mostra indícios de recuperação da doença, com melhora do quadro clínico, no entanto, alguns pacientes podem desenvolver sinais de piora (ORSI, 2013). Neste sentido, a piora do quadro clínico ocorre principalmente pelo aumento transitório da permeabilidade vascular, resultando em extravasamento de proteínas plasmáticas para a pleura ou cavidade abdominal, hemoconcentração e sangramentos. Alguns casos graves de extravasamento plasmático podem evoluir para choque hemodinâmico e óbito. Pacientes que evoluem sem complicações, terão as contagens plaquetárias normalizadas e não sofrerão alterações do hematócrito (Ht). Por outro lado, pacientes que evoluem com aumento da permeabilidade vascular poderão apresentar tendência a queda abrupta das plaquetas e aumento do Ht (ORSI, 2013).

Sendo assim, durante o período de defervescência, pode ocorrer a chamada síndrome do extravasamento vascular sistêmico, a qual se caracteriza pela crescente hemoconcentração, hipoproteinemia, efusão pleural e ascite. Dessa forma, neste período deve-se ter muita atenção para os sinais clínicos indicativos de agravamento do quadro clínico. Tais sinais incluem: vômito persistente, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, sangramento de mucosa e letargia ou inquietação. Essa forma de evolução da doença se deve à alteração da permeabilidade do endotélio vascular, podendo levar o paciente ao choque mesmo sem evidências de sangramento (SIMMONS, 2012). Na última fase, o paciente começa a se recuperar, com evidente melhora dos sintomas, no entanto, uma fadiga profunda pode permanecer por semanas (MANIERO et al., 2016).

A febre hemorrágica da dengue (FHD) é classificada em quatro graus de acordo com a sua gravidade segundo a OMS (DIAS et al., 2010):

- **Grau I:** a febre é acompanhada de manifestações clínicas inespecíficas, onde a única manifestação de hemorragia que apresenta é através da prova do laço positiva;
- **Grau II:** além de apresentar manifestações do grau I, ocorre também hemorragias leves como sangramento na pele, gengivorragia, epistaxe e outros;
- **Grau III:** caracterizada por pulso fraco e rápido, hipotensão, pele fria e inquietação;
- **Grau IV ou Síndrome do Choque da Dengue (SCD):** é um choque profundo onde não existe a presença de pressão arterial e o pulso é imperceptível.

As formas graves da doença podem apresentar sinais de disfunção de órgãos como o coração, pulmões, rins, fígado e sistema nervoso central (SNC). Alterações cardíacas graves se manifestam com quadros de insuficiência e miocardite, associados a depressão miocárdica, redução de fração de ejeção e choque cardiogênico. A síndrome da angústia respiratória também pode ocorrer, levando a insuficiência respiratória. Elevação de enzimas hepáticas pode ocorrer em até 50% dos pacientes, com possibilidade de evoluir para insuficiência hepática, associada a icterícia, distúrbios de coagulação e encefalopatia (MENDES, 2014).

As gestantes necessitam de atenção especial, pois os riscos para mãe e conceptos nesses casos estão relacionadas ao aumento de sangramentos de origem obstétrica e os sintomas são facilmente confundidos com alterações fisiológicas comuns da gravidez, requerendo assim maior cautela durante o pré-natal. Para o conceito de mãe infectada durante a gestação, há risco aumentado de aborto e baixo peso ao nascer. Em crianças, o início da doença pode passar despercebido, fazendo com que quadro graves sejam identificados como as primeiras manifestações clínicas. O agravamento, na maioria das vezes, ocorre de forma súbita, diferente do que acontece no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados, de maneira gradual (BRASIL, 2011).

A dengue possui um espectro clínico amplo, de maneira que alguns sintomas se assemelham muito aos de outras patologias como rubéola, gripe, sarampo, infecções bacterianas, virais e exantemáticas. O diagnóstico dessa patologia é feito com base em dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos. Com relação aos exames laboratoriais pode-se citar os exames inespecíficos, como a prova de laço e o hemograma, já os exames específicos estão direcionados ao isolamento do vírus e ensaios sorológicos para pesquisa de anticorpos como o IgG e IgM (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020).

É comum apresentarem alterações no hemograma, tais como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia e alterações de hemostasia sanguínea com presença frequente de manifestações hemorrágicas (OLIVEIRA et al., 2009). Nos casos de DENV, a secreção da proteína viral não estrutural NS1 de células infectadas pelo vírus possibilita o diagnóstico precoce, pois a NS1 pode ser detectada em amostras de sangue e de tecidos em até nove dias após o início da febre (SIMMONS et al., 2012). A confirmação laboratorial da etiologia viral tem sido realizada por meio de teste sorológico específico (ELISA). Esse teste é preconizado a partir do 6º dia de infecção, após o estabelecimento do quadro clínico. A soroconversão para IgM determina a viremia e caracteriza a fase aguda da infecção. Quando observada a presença de IgG no soro do paciente, é

considerada uma evidência definitiva de infecção, e quando elevada, indica que houve uma infecção prévia (MANIERO et al., 2016).

Discute-se a possibilidade de criação de uma vacina, onde ela deverá fornecer imunidade duradoura e simultânea para os quatro tipos de sorotipos virais, porém essa é uma realidade ainda distante, sendo assim a melhor forma de prevenção dessa patologia é evitar a propagação do vetor. Para que isso ocorra é fundamental que a sociedade esteja esclarecida, realizando um trabalho em conjunto com os órgãos públicos, já que os principais focos do mosquito da dengue são encontrados dentro dos domicílios (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020).

3.4. DANOS HEPÁTICOS E ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O vírus da 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 endoteliais. 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 hematoencefálica (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Existem algumas associações entre a ocorrência de determinados sintomas e/ou comprometimentos de órgãos específicos e o sorotipo viral adquirido. Os sintomas e comprometimentos mais comumente relacionados a cada sorotipo viral da dengue podem ser observados a seguir (HALSEY et al., 2012):

- **DENV-1:** rinorreia, dor óssea, erupções cutânea não petéuicas ou equimóticas;
- **DENV-2:** mal estar, derrame pleural, hepatomegalia, ascite, manifestações neurológicas (rigidez do pescoço, estado mental prejudicado, déficit motos focal, convulsões, entre outros);
- **DENV-3:** cefaleia, prostração, mal-estar, manifestações muscoesqueléticas (mialgia, dores articulares, entre outros), hepatomegalia, manifestações gastrointestinais, manifestações neurológicas (rigidez do pescoço, estado mental prejudicado, déficit motos focal, convulsões, entre outros);
- **DENV-4:** manifestações cutâneas e respiratórias, congestão faríngea.

Para que uma célula seja efetivamente infectada por um vírus, é necessário um ambiente propício para o invasor crescer dentro da célula hospedeira, e essa propriedade

é influenciada pelo sorotipo viral, cepa e tipo de célula. Por exemplo, as células da fase G2 são mais propensas à infecção e favorecem a replicação viral. Os hepatócitos e as células de Kupffer são os principais alvos da infecção por DENV, conforme biópsias e autópsias de casos fatais. Atualmente, sabe-se que a ligação dos sorotipos da dengue aos hepatócitos é de fácil ocorrência, de tal maneira que pode ser comparada à ligação do oxigênio com a hemoglobina. Após a ligação do vírus, a internalização ocorre por fusão direta ou endocitose e a via de entrada pode ser mediada pela presença de receptores ou mesmo na sua ausência (SENEVIRATNE; MALAVIGE; SILVA, 2006).

A maioria dos óbitos em casos de FHD e SCD é causada por choque prolongado, hemorragia profusa, excesso de fluido e insuficiência hepática aguda com encefalopatia. Dentre os vários órgãos que podem ser acometidos pela dengue, sabe-se que o fígado é o mais comum, apresentando efeitos profundos decorrentes da doença (SAMANTA; SHARMA, 2015). O dano hepatocelular pode ser causado diretamente pela toxicidade viral, em que as manifestações incluem rápida mudança do estado de consciência e aumento da concentração das enzimas hepáticas, ou ainda ser resultado de lesão imunológica descontrolada em resposta ao vírus (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007). O comprometimento hepático relaciona-se a manifestações de hepatite aguda, com dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, icterícia e níveis elevados de aminotransferase (SOUZA et al., 2004).

O fígado, então, é um dos órgãos-alvo do vírus da dengue, podendo evoluir para casos de hepatomegalia (aumento anormal do fígado), cujo diagnóstico associa-se ao aumento de proteínas hepáticas no plasma após a infecção. Em casos de hepatite, os níveis enzimáticos atingem o máximo no nono dia após o início dos sintomas e voltam gradualmente aos níveis normais em três semanas (SOUZA et al., 2004; NASCIMENTO et al., 2011). Em um primeiro momento, observa-se aumento progressivo de transaminases, mas inicialmente de maneira assintomática, até culminar em quadros de insuficiência hepática aguda (IHA) (SAMANTA; SHARMA, 2015).

Dentre os sinais clínicos de comprometimento hepático, são relatados dores abdominais (18% - 63%), náuseas e/ou vômitos (49% -58%), e anorexia (KAROLI et al., 2011). A dor abdominal e anorexia são sintomas mais comuns em casos de febre da dengue (FD) do que em febre hemorrágica da dengue (FHD). Já os quadros de hepatomegalia estão presentes tanto na FD quanto na FHD, mas também é mais comum em FD. A frequência de hepatomegalia em pacientes adultos com dengue varia de 4% a 52% e a icterícia clínica ocorre geralmente entre 1,7% a 17% dos casos, enquanto a

hiperbilirrubinemia é encontrada em até mais de 48% dos quadros de dengue (SAHA; MAITRA; HAZRA, 2013).

Mais profundamente, as alterações histológicas relatadas no fígado incluem: esteatose microvesicular, necrose hepatocelular, hiperplasia e destruição das células de Kupffer, corpúsculos de Councilman e infiltrados celulares no trato portal (SENEVIRATNE; MALAVIGE; SILVA, 2006). A necrose hepatocelular na dengue geralmente afeta a área média e, às vezes, a área centrolobular. As razões para esse padrão podem ser que os hepatócitos dessas regiões são mais sensíveis à anóxia ou aos produtos derivados da resposta imune (por exemplo, citocinas e quimiocinas), ou então que o vírus da dengue infecta preferencialmente células nesses locais (SENEVIRATNE; MALAVIGE; SILVA, 2006).

A anormalidade mais detectada são níveis elevados de transaminases. Níveis elevados de aspartato aminotransferase (AST) foram observados em 63% a 97% dos pacientes, enquanto níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) estiveram presentes em 45% a 96% dos pacientes (SAMANTA; SHARMA, 2015). Na maioria dos estudos, a elevação da AST é maior do que a da ALT, principalmente durante a primeira semana de infecção, com tendência a diminuir para níveis normais em três semanas (KUO et al., 1992).

A AST liberada de miócitos danificados pode explicar os níveis mais elevados de AST do que àqueles de ALT em pacientes com dengue em estágios precoces. A razão AST/ALT é muito utilizada também para discernir casos de dengue dos diagnósticos de hepatite aguda causada pelos vírus da hepatite A, B ou C (SAMANTA; SHARMA, 2015). A AST tem várias fontes, incluindo o coração, músculo estriado, eritrócitos, e outros além do fígado, enquanto a ALT é principalmente de origem hepática. Isso significa que, o dano causado pelo DENV a esses tecidos não hepáticos pode também resultar em concentrações maiores de AST quando comparadas ao aumento de ALT. Portanto, o aumento de AST isoladamente pode não ser uma consequência confiável para determinar o envolvimento hepático (GREEN; FLAMM, 2002).

Souza e colaboradores (2004) demonstraram que os danos ao fígado em infectados no Brasil são mais comuns entre mulheres (74,6% das mulheres em comparação com 52,2% dos homens), com 4,2% delas apresentando hepatite aguda. Apesar disso, não houve diferença significativa entre homens e mulheres no que diz respeito ao nível de elevação das transaminases. A dengue tem um perfil ligeiramente

diferente com relação ao envolvimento hepático em crianças, as quais apresentam porcentagem maior de hepatomegalia em comparação com os adultos. Portanto, alguns fatores são determinantes e mais relacionados a maior ocorrência de danos no fígado, sendo eles: FHD, infecção secundária, trombocitopenia, alta concentração de sangue, sexo feminino e crianças (WONG; SHEN, 2008).

A dengue clássica, forma menos grave da doença, pode ser tratada apenas com remédios sintomáticos (paracetamol e dipirona) e ingestão hídrica. Já na forma hemorrágica, inicialmente os sintomas se assemelham aos da dengue clássica, entretanto evoluem de forma mais rápida para a hemorragia ou derrames cavitários (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020). O risco de manifestar a forma grave da doença em uma infecção secundária é maior do que em uma primeira exposição, isso se dá porque na infecção primária o organismo produz anticorpos que se tornam neutralizantes para o sorotipo dessa infecção e que permanecem por toda a vida (RODRIGUES; CANGIRANA, 2020).

O Ministério da Saúde definiu um protocolo com intuito de evitar atrasos no diagnóstico das formas graves de dengue e início do respectivo tratamento, a partir dele é possível propor a inclusão de cada paciente com suspeita da doença em um dos quatro grupos de risco pré-estabelecidos, de acordo com os achados da anamnese e do exame físico, orientando a partir disso uma conduta mais adequada para cada caso. Com relação aos critérios para alta hospitalar, são estabelecidos: ausência de febre por 24 horas sem uso de antitérmicos, melhora visível do quadro, hematócrito normal e estável, plaquetas em elevação e acima de $50.000/\text{mm}^3$, estabilidade hemodinâmica durante 24 horas, derrames cavitários em absorção e sem repercussão clínica (DIAS et al., 2010).

Os esforços para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue tiveram início há mais de 50 anos, quando se reconheceram os casos graves da doença; e, desde a década de 70, a OMS tem patrocinado diversos estudos para a obtenção de possíveis vacinas. O conhecimento sobre a imunidade para os diversos sorotipos da dengue e sobre a fisiopatogenia da FHD/SCD tem sido essencial para a criação de vacinas seguras e efetivas, mas mesmo assim ainda existem alguns obstáculos a serem superados (Tabela 1) (BRICKS, 2004). A existência de lacunas no conhecimento sobre a estrutura do vírus da dengue, epítomos responsáveis pela ligação e penetração nas células do hospedeiro, assim como da indução da resposta imune, dificultam o desenvolvimento de vacinas. Também não há conhecimento sobre a taxa de mutação do

vírus selvagem e a possibilidade de recombinação dos vírus vacinais com os vírus da dengue ou outros flavivírus (GUZMÁN; KOURI, 2002).

| Problema | Implicação |
|--|--|
| 1. Necessidade de proteção duradoura contra os 4 sorotipos | Necessidade de vacinas polivalentes; vacinas com vírus vivos |
| 2. Raridade da FDH | Estudos de fase III devem incluir grande número de casos |
| 3. Não existe modelo animal para FDH, embora ratos e macacos infectem-se | Alto custo para financiar estudos; dificuldade para avaliar proteção vacinal |
| 4. Faltam conhecimentos sobre a estrutura dos vírus, a resposta imune e patogenicidade | Possível iatrogenia |
| 5. Diversidade populacional onde incidem os vírus | As vacinas devem ser testadas em diferentes populações |
| 6. FDH ocorre em crianças nas regiões de alta endemicidade | Questões de ordem ética na realização de estudos em crianças |
| 7. Possibilidade de mutação dos vírus selvagens | Perda de proteção conferida pelas vacinas |
| 8. Possibilidade dos vírus vacinais infectarem os vetores | Efeitos colaterais |
| 9. Risco dos vírus vacinais sofrerem mutações ou recombinações com outros flavivírus | Perda de imunogenicidade e iatrogenia, risco pequeno |
| 10. Idade para a vacinação deve ser precoce | Possível interferência de anticorpos maternos |

Tabela 1. Dificuldades para o desenvolvimento de vacinas contra a dengue. Fonte: BRICKS, 2004.

É fundamental avaliar os aspectos relacionados à resposta celular após a vacinação, pois a estimulação excessiva dos linfócitos T parece contribuir para a fisiopatogenicidade da FDH. O maior risco de ocorrência e agravamento da dengue para casos de FHD após a vacinação está relacionado à possibilidade de exposição secundária a algum sorotipo viral. Como mencionado anteriormente, a infecção por um determinado sorotipo da dengue protege contra reinfecções do mesmo sorotipo, de forma que a proteção contra outros sorotipos ocorre apenas de forma parcial e temporária. Portanto, para a criação de uma vacina eficaz e segura é necessário garantir a proteção contra os quatro sorotipos por um longo período de tempo, a fim de evitar que o organismo seja exposto à possibilidade de reinfecções e, conseqüentemente, apresente maiores chances de desenvolver quadros graves da doença, tais como a FHD ou mesmo a SCD. Além disso, a viremia resultante da vacina também terá de ser suficientemente baixa de forma que não ocorra transmissão da infecção ao mosquito (COELHO, 2011).

Quatro tipos de vacinas estão em desenvolvimento atualmente (COELHO, 2011):

- **Vacinas vivas atenuadas:** podem induzir resposta imunitária humoral e celular visto que é a vacina que mais se assemelha a uma infecção natural;
- **Vacinas quiméricas vivas atenuadas:** em fase de desenvolvimento mais avançada, utiliza a vacina para a febre amarela 17D, substituindo o envelope (E) e o gene PrM pelas respectivas proteínas dos quatro vírus da dengue. Tem demonstrado eficácia, segurança e alta improbabilidade de ser transmitida por vetores artrópodes;
- **Vacinas inativadas:** necessitariam de múltiplas dosagens devido ao menor tempo de imunidade, acarretando mais recursos financeiros. No entanto, não há risco de patogênese e a resposta dos anticorpos é de fácil obtenção;
- **Vacinas baseadas em ácidos nucleicos:** comportam algumas vantagens relativas à facilidade de produção, estabilidade e transporte, contudo, acarretam custos elevados. Levando em consideração que os países endêmicos para o DENV são geralmente os países em vias de desenvolvimento, o custo é fator determinante na escolha da vacina.

Apesar de todas as dificuldades acima citadas, o desenvolvimento de vacinas contra a dengue é considerado pela Organização Mundial de Saúde como prioritário e existem diversas estratégias para o seu desenvolvimento. As vacinas tetravalentes contendo os vírus vivos atenuados parecem ser as mais adequadas para prevenir a doença, devido à possibilidade de proteção para todos os sorotipos por longos períodos de tempo; já as vacinas vivas têm a vantagem de estimular tanto a imunidade humoral (altos títulos de anticorpos neutralizantes), como a resposta celular. Atualmente, estão em fase mais adiantada de desenvolvimento, as vacinas que contém vírus vivos atenuados em cultura celular (técnicas clássicas) (BRICKS, 2004).

Outro fato interessante e que deve ser destacado é que exposição prévia à vacina contra febre amarela e/ou infecção por outros flavivírus, pode facilitar a resposta imunológica às vacinas contra dengue, mas esse fenômeno ainda não está totalmente esclarecido cientificamente.

Portanto, considerando todas as possibilidades de agravamento da dengue, juntamente às limitações com relação ao seu tratamento, conclui-se que, atualmente, a melhor medida para controlar a doença é esclarecer a população sobre as formas de combate à proliferação dos mosquitos/vetores, aliando a eliminação de coleções líquidas, ao oferecimento de serviços essenciais para tratamento de água, esgoto e coleta de lixo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é uma doença com grande potencial proliferativo, sendo considerada hoje em dia a arbovirose de maior incidência no mundo. No Brasil, as epidemias tem sido cada vez mais frequentes, com números de infectados progressivamente maiores a cada ano.

O conhecimento da biologia e ciclo de vida do vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, permitiu ao longo dos anos o estabelecimento de ações de combate na tentativa de controlar a disseminação do vírus. Neste sentido, destaca-se a importância da conscientização da população e o emprego de medidas de saneamento básico.

O espectro de gravidade e quadros sintomáticos que o vírus da dengue acarreta é bastante variável. Dentre as formas mais graves da doença, o fígado parece ser o órgão mais comumente afetado, mostrando-nos a necessidade de desenvolver estratégias de diagnóstico precoce que evitem a evolução rápida e repentina para quadros graves.

Considerando todas as possibilidades de agravamento hepático e as limitações atuais com relação ao tratamento da dengue, conclui-se que são necessários maiores investimentos em pesquisas científicas que contribuam para o desenvolvimento de vacinas, contemplando estudos descritivos, terapêuticos e de ações de combate ao vetor.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, R. Q. **A biotecnologia da dengue: uma revisão bibliográfica**. Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/Centro de Educação e Saúde - CES, 2016.

BÖHM, A. W. et al. Tendência da incidência de dengue no Brasil, 2002-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 725-733, 2016.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.16, n. 2, p.113-118, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de

Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança**. Brasília: Ministério da Saúde, 4.ed., 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre de Chikungunya: manejo clínico**. Brasília, DF, Saúde, 2015. 28 p.

BRASIL. Secretária de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. **Monitoramento dos Casos de Dengue, Febre de Chikungunya, e Febre pelo Zika até a Semana epidemiológica 51**. Boletim epidemiológico, v. 48, n.2, Brasília, 2017.

BRASIL. Secretária de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arbovirose urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 01 a 52**. Boletim Epidemiológico, v. 51, n. 1, Brasília, 2020.

BRICKS, Lucia Ferro. Vacinas para a dengue: perspectivas. **Pediatria**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 268-281, 2004.

CAMPOS, K. B. **Características clínico-epidemiológicas dos casos graves e óbitos por dengue, Minas Gerais, 2008 a 2010**. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

CASTRO, E. A.; QUEIROZ, P. R. **O vírus da dengue no Brasil e as medidas de prevenção, controle e erradicação**. 2016.

COELHO, C. M. **Revisão sistemática sobre Febre Hemorrágica do Dengue**. 44f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2011.

DIAS, L. B. A. et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, p. 143–152, 2010.

FIGUEIREDO, L. T. Patogenia das infecções pelos vírus do dengue. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 32, n. 1, p. 15-20, 1999.

FILHA, L. G. F.; SOUZA, A. M. P. Evolução da dengue no mundo. **Gestão & Tecnologia**, Goiás, v. 1, n. 8, p. 33-50, 2019.

FIOCRUZ, 2016. **Instituto Oswaldo Cruz**. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/Dengue/textos/longatraje.html>>

GREEN, Richard M.; FLAMM, Steven. AGA technical review on the evaluation of

liver chemistry tests. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 1367-1384, out. 2002.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 12, p. 7-16, 2010.

GUZMÁN, M.G., KOURI G. Dengue: an update. **Lancet Infect Dis**, v. 2, p. 33-42, 2002.

HALSEY, E. S. et al. Correlation of Serotype-Specific Dengue Virus Infection with Clinical Manifestations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.6 n.5, p.1-11, 2012.

KAROLI, Ritu *et al.* Clinical profile of dengue infection at a teaching hospital in North India. **The Journal Of Infection In Developing Countries**, [S.L.], v. 6, n. 07, p. 551-554, 30 nov. 2011.

KUO, Chung-Huang *et al.* Liver Biochemical Tests and Dengue Fever. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 265-270, 1 set. 1992.

LOURENÇO, R O. et al. Large genetic differentiation and low variation in vector competence for dengue and yellow fever viruses of *Aedes albopictus* from Brazil, the United States, and the Cayman Islands. **Am J Trop Med Hyg** 69:105-14; 2003.

MANIERO, V. C. et al. Dengue, Chikungunya e Zika Vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 118-145, 2016.

MENDES, L. P. **Avaliação dos aspectos laboratoriais, clínicos e epidemiológicos dos diferentes tipos de dengue: em revisão bibliográfica.** [s.l.] Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/Centro de Educação e Saúde - CES, 2014.

NASCIMENTO, D et al. Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with hepatopathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, also don. 6, p. 674-677, 2011.

OLIVEIRA, É. C. L. et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 42, n. 6, dec., 2009.

OLIVEIRA, D. B. **Estudo das alterações morfológicas e funcionais das plaquetas na infecção pelo vírus dengue.** 141 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

ORSI, F. L. A. **Avaliação da hemostasia primária, coagulação e fibrinólise em pacientes com complicações hemorrágicas da dengue.** 141 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, Campinas, 2013.

OSANAI, C. H., et al. Surto de Dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 1:53-54. 1983.

ROCCO, I.M. et al. First isolation of dengue 4 in the state of São Paulo, Brazil, 2011. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, 2012.

RODRIGUES, E. A. S. **Avaliação das estratégias do programa nacional de controle da dengue e as epidemias anuais da doença no Brasil**. 275 f. Tese (Doutorado) - Curso de Geografia e Gestão do Território, Programa de Pós-Graduação em Geografia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

RODRIGUES, G. M.; CANGIRANA, J. F. Diferenças entre dengue clássica e hemorrágica e suas respectivas medidas profiláticas. **Revista Liberum Accessum**, Luziânia, Brasil, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2020.

SAHA, A. K; MAITRA, S.; HAZRA, S. C. Spectrum of hepatic dysfunction in 2012 dengue epidemic in Kolkata, West Bengal. **Indian Journal Of Gastroenterology**, v. 32, n. 6, p. 400-403, 2013.

SAMANTA, J.; SHARMA, V. Dengue and its effects on liver. **World Journal Of Clinical Cases**, v. 3, n. 2, p. 125-131, 2015.

SANTOS, A. **Geografia e Epidemiologia da Dengue na cidade de Uberlândia, MG (2003-2010): uma abordagem holística**. 172p. Tese (Doutorado em Geografia) - Instituto de Geografia - Universidade Federal de Uberlândia, 2012.

SENEVIRATNE, S.L.; MALAVIGE, G.N.; SILVA, H.J. de. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 100, n. 7, p. 608-614, 2006.

SILVA, J. H. R. DA. **Análise situacional e epidemiológica da dengue: uma revisão bibliográfica**. [s.l.] Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/Centro de Formação de Professores - CFP, 2017.

SILVA, J. S.; MARIANO, Z. F.; SCOPEL, I. A dengue no Brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, v. 4, n. 6, 2008.

SIMMONS C.P. Dengue. **The New England Journal of Medicine**. v. 15, n. 366, p. 1423-1432, 2012.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 7, p. 22-35, 2007.

SOUZA, L. J. et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. **Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, v. 8, n. 2, p. 156-163, 2004.

TAUIL, P.L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**; 18:867-71; 2002.

TAVEIRA, L.A.; FONTES, L.R.; NATAL, D. **Manual de diretrizes e procedimentos**

no controle do *Aedes aegypti*. Ribeirão Preto: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, 2001.

TERRA, M. R. et al. *Aedes aegypti* e as arbovíroses emergentes no Brasil. **Uningá Review**, Londrina, v. 30, n. 3, p. 52-60, 2017.

VIANA, D. V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 240-256, 2013.

WHO - World Health Organization. Dengue prevention and control. **Geneva: World Health Organization**; 2002.

WONG, M.; SHEN, E. The utility of liver function tests in dengue. **Ann Acad Med Singap**, v. 37, n.1, p. 82-83, 2008.

XAVIER, A. R. et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Medicina**. Ribeirão Preto, SP, p. 7-14. 2014.

YANG, H. M. Epidemiologia da Transmissão da Dengue. **TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**, v. 4, n. 3, p. 387-396, 2003.

YANG, H. M. et al. Dinâmica da Transmissão da Dengue com Dados Entomológicos Temperatura-dependentes. **TEMA - Tendências em Matemática Aplicada e Computacional**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 159-168, 2007.