

# **Análise em Caso-controle de Infecção Secundária e Febre Hemorrágica da Dengue em João Pessoa, Paraíba, Brasil**

**Anwer Marques Costa Arbati<sup>1</sup> e Ana Isabel Vieira Fernandes<sup>2</sup>**

## **Resumo**

**Introdução:** A dengue representa uma das doenças infecciosas que mais acomete brasileiros nos últimos anos, sendo frequente as epidemias e os casos de Febre Hemorrágica da Dengue. **Métodos:** Foram avaliados 554 pacientes atendidos em dois hospitais em João Pessoa quanto à faixa etária, ao tipo de infecção da dengue (primária ou secundária) e a forma clínica desenvolvida. **Resultados:** 264 pacientes tiveram a doença classificada como febre hemorrágica da dengue, sendo a média de idade de 27 anos, a mediana de 22 anos e o desvio padrão de 19,6 anos. Porém 26,9% dos pacientes estavam na faixa etária de 5-12 anos. 82,6% dos pacientes apresentaram esta forma clínica apenas na infecção secundária. **Conclusão:** A variável faixa etária não apresentou associação com aumento de risco para o desenvolvimento desta forma clínica, apesar de ter sido observado um aumento no número de casos em crianças e adolescentes. Já a infecção secundária esteve associada com um maior risco de desenvolvimento de febre hemorrágica da dengue.

**Palavras Chaves:** Febre Hemorrágica da Dengue, infecção secundária e FHD em crianças e adolescentes.

## **Abstract**

**Introduction:** Dengue is an infectious disease that affects more Brazilians in recent years, with frequent epidemics and cases of Dengue Hemorrhagic Fever.

**Methods:** We evaluated 554 patients treated at two hospitals in João Pessoa regarding age, type of dengue infection (primary or secondary) and clinical form developed.

**Results:** 264 patients had disease classified as dengue hemorrhagic fever, with a mean age of 27 years, the median of 22 years and standard deviation of 19,6 years. But 26,9% of patients were aged 5-12 years. 82,6% of patients in this clinical form only secondary infection. **Conclusion:** The variable age was not associated with increased risk for developing this clinical form, although it was observed an increase in the number of cases in children and adolescents. Already a secondary infection was associated with a higher risk of developing dengue hemorrhagic fever.

**Key Words:** Dengue Hemorrhagic Fever, DHF and secondary infection in children and adolescents.

1. Graduando em Medicina da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.
2. Professora de Infectologia, Departamento de Promoção à Saúde da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

## **Introdução**

A dengue constitui uma das doenças que mais adquiriram importância nos últimos anos. A associação de mudanças climáticas e o aumento populacional nas zonas urbanas proporcionaram um número crescente de pessoas infectadas<sup>1</sup>. A doença é causada pelo vírus da família do *flaviviridae*, apresentando quatro sorotipos diferentes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) sendo transmitido através da picada do mosquito *Aedes aegypti* contaminado<sup>2</sup>.

As formas clínicas da dengue são bastante variadas, sendo classificada em infecção assintomática, febre do dengue e febre hemorrágica do dengue (FHD), podendo esta evoluir para o choque do dengue. Além de dengue com complicações, quando todos os critérios para dengue hemorrágica não são preenchidos, nem se trata de uma dengue clássica<sup>3</sup>.

Segundo dados do SINAN, no ano de 2009, 2010 e 2011 foram notificados, respectivamente, no estado da Paraíba cerca de 500, 4.343, 8.459 casos confirmados de dengue clássica e 9, 30, 94 casos de FHD, sendo que na capital João Pessoa foram 146, 807, 3.107 casos de dengue clássica e 2, 11 e 70 de FHD<sup>4</sup>.

A febre hemorrágica do dengue se caracteriza como uma apresentação mais grave no espectro da dengue e nos últimos anos têm se observado que o número de casos tem aumentado, principalmente em casos de uma segunda infecção por outro sorotipo do vírus da dengue. Além disso, tem-se observado que a faixa etária acometidas pela FHD também reduziu<sup>5</sup>.

Este estudo teve por objetivo avaliar e comparar o desenvolvimento de FHD nas infecções primárias e secundárias de pacientes atendidos nos setores de emergência e internados em dois hospitais da capital paraibana no período de março de 2009 a maio de 2011, além de analisar a faixa etária acometida pela FHD, comparando com a literatura.

## **Métodos**

A amostra do estudo foi composta por 554 pacientes atendidos no setor de Emergência e internados no Hospital Universitário Lauro Wanderley – Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB) e no Hospital da UNIMED João Pessoa durante o período de março de 2009 a maio de 2011. Cada paciente foi submetido à coleta de sangue para análise do hemograma pela técnica enzimática automatizada (COBAS-MIRA) e da sorologia através do teste de IgG para Dengue pela técnica ELISA e AgNS1 também pela técnica ELISA. Buscando através dessa análise diferenciar as infecções primárias das secundárias. Outro dado registrado foi a faixa etária, formando os seguintes grupos: 0-5, 5-12, 12-17, 17-40 e 40 ou mais.

Foram considerados portadores de FHD os pacientes que preencheram os critérios da OMS (1997): febre ou história recente de febre, manifestações hemorrágicas espontâneas ou provocadas, plaquetopenia igual ou inferior a  $100.000/\text{mm}^3$  e evidências de extravasamento capilar.

A análise foi feita como Caso-controle e envolveu a análise univariada da associação entre os critérios clínico-laboratoriais e FHD. Foram calculados os ODDS RATIO (OR) e a significância estatística testada através do intervalo de confiança de 95% e do teste *Qui-quadrado*.

## Resultados

Durante o período do estudo, março de 2009 a maio de 2011, foram coletados para a amostra 554 pacientes dos setores de Emergência e internação dos hospitais UNIMED João Pessoa e Hospital Universitário Lauro Wanderley. Destes 269 (48,6%) eram do sexo masculino e 285 (51,4%) do sexo feminino (**Tabela 1**).

As distribuições percentuais e absolutas da amostra, por sexo e faixa etária, são demonstradas abaixo na **tabela 1**.

**Tabela 1. Distribuição da amostra conforme sexo e faixa etária.**

Sexo	n	%	Faixa etária	N	%
Masculino	269	48,6%	0-5 anos	27	4,9%
Feminino	285	51,4%	5-12 anos	121	21,8%
-----	x	X	12-17 anos	80	14,4%
-----	x	X	17-40 anos	172	31,1%
-----	x	X	≥ 40 anos	154	27,8%

n= número de pacientes; %= porcentagem de pacientes.

A idade média de desenvolvimento de FHD foi de 27 anos, a mediana de 22 anos e desvio padrão de 19,6 anos, com idade variando entre < 1 ano e 92 anos. A **tabela 2** distribui os pacientes conforme a faixa etária e surgimento de FHD.

**TABELA 2 – Perfil dos pacientes, segundo faixa etária e desenvolvimento de FHD (Febre Hemorrágica da Dengue). Amostra de pesquisados, n=554.**

Perfil	FHD						P	Outras informações
	Total		Sim		Não			
	n	%	n	%	n	%		
							p = 0,	
<b>Faixa etária</b>							007	
0  --- 5 anos	27	4,9	14	5,3	13	4,5	Idade média = 27 anos	
5  --- 12 anos	121	21,8	71	26,9	50	17,2	Mediana = 22 anos	
12  ---17 anos	80	14,4	45	17,0	35	12,1	D. Padrão = 19,6 anos	
17  --- 40 anos	172	31,1	72	27,3	100	34,5	Mínimo = <1 anos	
40 anos e mais	154	27,8	62	23,5	92	31,7	Máximo = 92 anos	

FHD = Febre hemorrágica da dengue; p = teste *Qui-quadrado* de significância; n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes.

Com relação ao tipo de infecção e o desenvolvimento de FHD, foram observados que 38 pacientes (14,4%) desenvolveram esta forma clínica infecção primária por dengue. Já 218 pacientes (82,6%) desenvolveram FHD na infecção secundária. **(Tabela 3).**

O dado de infecção secundária como fator de risco para o desenvolvimento de FHD apresentou um odds ratio de 3,49, com um intervalo de confiança de 95% de (2,33 – 5,20), além de um teste *Qui-Quadrado* com  $p=0,000$ .

**Tabela 3. Tipo de infecção e o desenvolvimento de FHD (Febre Hemorrágica da Dengue). Amostra de pesquisados, n=554.**

Perfil	FHD						p	OR	IC (95%)
	Total		Sim		Não				
	n	%	N	%	N	%			
<b>Tipo de infecção</b>							<i>p</i> = 0,000		
Primária	147	26,5	38	14,4	109	37,6			
Secundária	397	71,7	218	82,6	179	61,7	3,49	(2,33-5,20)	
Indeterminada	10	1,8	8	3	2	0,7			

FHD = Febre hemorrágica da dengue; n = número de pacientes; % = porcentagem de pacientes; OR = odds ratio; p = teste *Qui-quadrado* de significância; IC(95%) = intervalo de confiança para o OR.

## Discussão

Em nosso estudo, a média de idade de desenvolvimento de febre hemorrágica da dengue foi de 27 anos, com mediana de 22 anos e um desvio padrão de 19,6 anos. Os grupos de faixas etárias não apresentaram uma diferença estatística significativa. Assim nenhuma delas esteve relacionada com o maior desenvolvimento de FHD ( $p=0,007$ ). Porém ao analisá-los de forma descritiva, identificamos um aumento na incidência de FHD em crianças e adolescente. Obtendo 5,3%, 26,9% e 17% de incidência, respectivamente, entre 0-5 anos, 5-12 anos e 12-17 anos. Podemos inferir ainda que este segundo grupo demonstrou a segunda maior incidência da forma hemorrágica, perdendo apenas para o grupo de 17-40 anos, que apresentou 27,3%. Os dados de nosso estudo

demonstram uma tendência da doença nos últimos anos no Brasil, que é o aumento progressivo da incidência da forma hemorrágica em crianças e adolescentes.

Este dado epidemiológico é corroborado por alguns estudos brasileiros que também demonstram tal tendência. Teixeira et al. comentam essa mudança no padrão de idade de desenvolvimento de FHD, mostrando que a faixa etária passou de 20-40 anos entre os anos de 1998-2006 para a de menores de 15 anos em 2007. Nesse ano, mais de 53% dos casos de dengue hemorrágica no Brasil aconteceram em pacientes com idade inferior a 15 anos, sendo o nordeste a principal região a demonstrar tal tendência<sup>6</sup>.

Esta transição epidemiológica também foi observada em outras regiões do mundo, como no sudeste asiático. Entre as décadas de 1960 e 1970, países como a Tailândia começaram a apresentar um aumento nas incidências de FHD em crianças e adolescentes. Já a partir dos anos 90, este mesmo país começou a apresentar uma nova transição epidemiológica, o aumento da faixa etária de acometimento de FHD<sup>7,8</sup>.

Uma das hipóteses para essa mudança epidemiológica no Brasil é a transição da re-emergência da dengue no Brasil para um estado de hiper-endemia, o que proporciona uma elevação da força de infecção ( $\lambda$ ). Muitos estudos têm relacionado esta variável como fator determinante da faixa etária acometida. Quanto maior a força de infecção, mais crianças e adolescentes desenvolverão a FHD<sup>8,9</sup>.

Nosso estudo também analisou o desenvolvimento de dengue hemorrágica e o tipo de infecção. 264 casos foram classificados como FHD segundo a classificação da OMS (1997), sendo que 82,6% dos casos ocorreram na infecção secundária; 14,4% na primária e em 3% não foi possível determinar o tipo de infecção. Dessa forma, a variável infecção secundária foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento

de FHD com os seguintes parâmetros estatísticos: OR: 3,49, intervalo de 95% entre 2,33-5,20 e um  $p = 0,000$ .

Outro estudo brasileiro, desenvolvido por Cordeiro MT et al. em 2007 no estado de Pernambuco também apresentou dados que corroboram nosso estudo. Ele descreve a epidemiologia da dengue entre os períodos de 1995 a 2006. Neste período foram detectados 612 casos de FHD, destes apenas 225 foram possíveis de serem classificados laboratorialmente quanto ao tipo de infecção. 42,7% dos pacientes desenvolveram a forma hemorrágica na infecção primária e 57,3% na secundária. Esta variável apresentou uma diferença estatística significativa ( $p = 0.0279$ ), sendo considerada desta forma como fator de risco para FHD<sup>10</sup>.

Este mesmo dado se assemelha com os de outros países que também demonstram que a infecção secundária tem sido considerada um dos fatores de risco para o desenvolvimento FHD. Como, por exemplo, o estudo realizado em Cuba e que mostrou que 95% dos casos de FHD ocorreram na infecção secundária. Outros fatores discutidos são a viremia e até o sorotipo<sup>3, 11</sup>.

Buscando explicar esses dados observados na literatura, foram surgindo algumas hipóteses. A principal dela é a teoria do *Antibody-Dependent Enhancement* (ADE), que seria o aprimoramento dependente de anticorpo. Ela advoga que, quando o paciente é infectado pela primeira vez por um dos sorotipos, o seu sistema imunológico produz anticorpos do tipo IgG que conferem imunidade permanente para aquele sorotipo e determina uma reação cruzada com os outros sorotipos conferindo também imunidade, porém esta reação é transitória e vai diminuindo ao longo do tempo. Daí, quando estes

anticorpos estão em títulos baixos passam a exercer efeito inverso, facilitando a entrada dos outros sorotipos nas células<sup>12</sup>.

Esta hipótese foi testada por alguns estudos, por exemplo, imunizando passivamente macacos e administrando o vírus da dengue. Estes desenvolveram uma maior viremia do que os controles. Já outro estudo observou que recém-nascidos que desenvolveram FHD na infecção primária, eram filhos de mães que apresentavam anticorpos IgG contra dengue<sup>12</sup>.

Outra hipótese discutida na literatura é a de que a hiperprodução de citocinas inflamatórias pelos monócitos, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, aumenta o risco de desenvolvimento de FHD. Esta teoria surgiu a partir da observação por alguns estudos que pacientes com FHD tinham uma maior quantidade destas citocinas em relação aos casos de dengue clássica. Não se sabe bem ao certo por qual mecanismo, os monócitos passariam a produzir uma quantidade maior destes mediadores inflamatórios, talvez este achado esteja relacionado também com o mecanismo do ADE<sup>14, 15, 16</sup>.

Portanto, os achados de nosso estudo estão condizentes com os da literatura atual. Ajudando, junto com os demais, a demonstrar que existe uma associação significativa entre a infecção secundária e o desenvolvimento da Febre Hemorrágica da Dengue. Além de demonstrarmos a tendência de diminuição da faixa etária acometida por esta forma clínica.

#### **Conflito de Interesse**

Os autores declaram que não há conflito de interesses no presente estudo.

#### **Referências:**

1. Cordeiro MT, Silva AM, Brito CAA, Nascimento EJM, Magalhães MC, Guimarães GF, et al. Characterization of a Dengue Patient Cohort in Recife, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007; 77(6): 1128–1134.
2. Pawitan JA. Dengue Virus Infection: Predictors for Severe Dengue. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2011 43(2): 129-135.
3. Tricou V, Minh NN, Farrar J, Tran HT, Simmons CP. Kinetics of Viremia and NS1 Antigenemia Are Shaped by Immune Status and Virus Serotype in Adults With Dengue. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(9): e1309. doi:10.1371/journal.pntd.0001309.
4. Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Informações em saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. Doenças de notificação. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Dengue. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 24 de Julho de 2012].
5. Cardoso IM, Cabidelle ASA, Borges PCL, Lang CF, Calenti FG, Nogueira LO, et al. Dengue: clinical forms and risk groups in a high incidence city in the southeastern region of Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2011; 44(4):430-435.
6. Texeira MG, Costa MCN, Coelho G e Barreto ML. Recent Shift in Age Pattern of Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 2008; 14(10): 1663.
7. Halsted SB e Charas Y. Recent Epidemics of Hemorrhagic Fever in Thailand: Observations Related to Pathogenesis of a “New” Dengue Disease. *Am J Public Health.* 1965 Sep; 55: 1386-1395.
8. Cummings DAT, Iamsirithaworn S, Lessler JT, Mcdermott A, Rungnapa P, Prasanthong R, et al. The Impact of the Demographic Transition on Dengue in Thailand: Insights from a Statistical Analysis and Mathematical Modeling. *PLoS Medicine*, 2009; 6(9): e1000139.

9. Rodriguez-Barraquer I, Cordeiro MT, Braga C, Souza WV, Marques ET, Cummings DAT. From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. *PLoS Medicine*, 2011; 5(1); e935.
10. Cordeiro MT, Schatzmayr HG, Nogueira RMR, Oliveira VF, Melo WT e Carvalho EF. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in State of Pernambuco, 1995-2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2007; 40(6): 605-611.
11. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, Soler M, Vazquez S, Santos M, et al. Dengue Hemorrhagic Fever in Cuba. II. Clinical investigations. *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*. 1984; 78(2): 239-41.
12. Guzman MG, Vazquez S. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Viruses* 2010; 2(12): 2649-2662.
13. Heinz FX, Stiasny K. Flaviviruses and Flavivirus vaccines. *Vaccine* 2012; 30(29): 4301-4306.
14. Espina LM, Valero NJ, Hernández JM, Mosquera JÁ. Increase Apoptosis and Expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Caused by Infection of Cultured Human Monocytes with Dengue Virus. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 68(1): 48-53.
15. Sun P, Karolis B, Pal S, Liang Z, Wu S-J, Beckett C, et al. Infection and Activation of Human Peripheral Blood Monocytes by Dengue Viruses Through the Mechanism of Antibody-Dependent Enhancement. *Virology*. 2011; 421(2): 245-252.
16. Noisakran S, Perng GC. Alternate Hypothesis on the Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever (DHF)/Dengue Shock Syndrome (DSS) in Dengue Virus Infection. *Experimental Biology and Medicine* 2008; 233(4): 401-408.

