

USO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA NA DENGUE: CONSIDERAÇÕES SOBRE CINCO CASOS

USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN DENGUE:
CONSIDERATIONS REGARDING FIVE CASES

Osman Batista de Medeiros Filho (Graduando)¹, Ana Isabel Vieira Fernandes (Orientadora)²

RESUMO

O dengue é uma doença febril aguda, autolimitada, que pode se manifestar de forma mais branda, conhecida como dengue clássica, até manifestações hemorrágicas e choque, denominados Dengue Hemorrágica/Síndrome do Choque associado ao Dengue (DH/SCD). O objetivo desse trabalho é relatar a evolução clínica de cinco pacientes com DH em que houve o uso de Imunoglobulina específica. O dengue constitui a principal arbovirose do mundo, estimando-se uma ocorrência anual de 50 a 100 milhões de casos de em todo o mundo, dos quais 500.000 são casos de DH e 12.000 óbitos, 90% destes em crianças com menos de 15 anos. O DH ocorre mais frequentemente em infecções secundárias, por um sorotipo diferente. Os sintomas iniciais são semelhantes ao da dengue clássica, porém evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas e/ou derrames cavitários e/ou instabilidade hemodinâmica. O diagnóstico é confirmado geralmente através da sorologia pelo teste ELISA. O tratamento se baseia no controle sintomático e na terapia de suporte, como a reposição de fluidos, principalmente para os casos mais graves. A imunoglobulina é uma opção de tratamento para a plaquetopenia, porém os estudos não confirmam o benefício da mesma em pacientes com DH. Portanto, a terapia sintomática e de suporte constituem as principais medidas capazes de modificar o prognóstico da doença. Em última análise, as iniciativas de controle do vetor e de prevenção contra picadas do mosquito podem trazer os maiores benefícios sobre o impacto da doença nas populações mais acometidas.

Palavras-chave: Dengue, Febre Hemorrágica do Dengue, Terapêutica

ABSTRACT

Dengue is an acute febrile disease, self-limiting, it can manifest itself in milder form, known as dengue fever, hemorrhagic manifestations and shock up, called Dengue Hemorrhagic Fever/Shock Syndrome associated with Dengue Fever (DH/DSS). The objective of this study is to report the clinical course of five patients with DH when there was the use of specific immunoglobulin. Dengue is the main arboviral the world, with an estimated annual incidence from 50 million to 100 million cases of worldwide, of which 500.000 are cases of DH and 12.000 deaths in 90% of children under 15 years. The DH occurs more frequently in secondary infection by a different serotype. Initial symptoms are similar to those of dengue fever, but rapidly progress to hemorrhagic manifestations and/or effusions and/or hemodynamic instability. The diagnosis is usually confirmed by serology by ELISA. The treatment is based on symptom control and supportive therapy such as fluid replacement,

¹ Acadêmico do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba

² Professora Titular da Disciplina de Infectologia do curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba

especially for the most severe cases. Immunoglobulin is a treatment option for thrombocytopenia, but studies do not confirm the benefit of the same in patients with DH. Therefore, symptomatic and supportive therapy are the main measures to modify the prognosis. Ultimately, the initiatives of vector control and prevention of mosquito bites can bring the greatest benefits on the impact of the disease on populations most affected.

Keywords: Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Therapeutics

1. INTRODUÇÃO

O dengue é uma doença febril transmitida por mosquito e causada por um dos quatro sorotipos do vírus do dengue. A doença pode se manifestar de forma mais branda, conhecida como dengue clássica, até manifestações hemorrágicas e choque, denominados Dengue Hemorrágica/Síndrome do Choque associado ao Dengue (DH/SCD).

O primeiro caso de DH foi registrado em crianças no Sudeste Asiático na década de 1950 e desde então se transformou num grave problema de saúde pública mundial, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade, principalmente em menores de 15 anos de idade (GUZMAN *et al*, 2003). Diante desse quadro, buscam-se estratégias para tratamento das formas graves da doença, como o uso de Imunoglobulinas específicas para tratamento da plaquetopenia.

A primeira epidemia de dengue no Brasil ocorreu em 1981, na cidade de Boa Vista (RR). Em 1985, DEN-1 foi introduzido no Rio de Janeiro, passando nos anos seguintes aos outros estados. Em 1990, uma nova epidemia no Rio de Janeiro introduziu o DEN-2, afetando outros estados do Sudeste, o que fez surgir o primeiro caso de DH (TEIXEIRA *et al*, 2009).

O objetivo desse trabalho é relatar a evolução clínica de cinco pacientes com DH em que houve o uso de Imunoglobulina específica. Os autores tecem considerações sobre a virologia, epidemiologia, patogênese, as manifestações clínicas e os métodos de diagnóstico e tratamento, enfatizando o papel das Imunoglobulinas específicas.

2. RELATO DOS CASOS

Caso 1

ERCM, 12 anos, masculino, foi internado com queixa de febre, iniciada há 2 dias, associada a vômitos, prostração, mialgia e dor abdominal. Apresentava-se letárgico, PA

100x70 mmHg, presença de exantema petequial pruriginoso e prova do laço positiva, além de sinais de sangramento espontâneo (petéquias e hematómese), não volumoso. Os exames laboratoriais evidenciaram hematócrito máximo de 61,70%, leucócitos $4.180/\text{mm}^3$, hipoalbumina (2,8 g/dl), plaquetopenia ($25.900/\text{mm}^3$), AST 215 U/L e ALT 133 U/L. Ao USG de abdome, não foram evidenciados derrames pleurais ou ascíticos. A sorologia realizada com 7 dias de doença confirmou IgM e IgG positivos, em padrão de infecção secundária. Segundo classificação proposta pela OMS (ver adiante, em *Classificação Clínica*), o caso em questão é classificado como DH grau II. A terapêutica foi baseada em controle sintomático, hidratação venosa, concentrado de plaquetas e de hemácias, e uso de Imunoglobulina específica. Houve recuperação clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais, com o paciente recebendo alta após 6 dias de internação.

Caso 2

LAS, 8 anos, masculino, foi internado com queixa de febre, iniciada há 3 dias, associada a cefaleia e dor retro-orbitária, vômitos, prostração, mialgia e dor abdominal. Apresentava letargia e dispneia ao exame, PA 110x80 mmHg, prova do laço positiva, além de sinais de sangramento espontâneo (hematómese), não volumoso. Os exames laboratoriais evidenciaram hematócrito máximo de 37,89%, leucócitos $6.700/\text{mm}^3$, hipoalbumina (2,7 g/dl), plaquetopenia ($32.410/\text{mm}^3$), AST 439 U/L e ALT 272 U/L. Ao USG de abdome, foi evidenciado derrame pleural D e E, laminar, esplenomegalia e vesícula biliar de paredes espessadas. A sorologia realizada com 10 dias de doença confirmou IgM e IgG positivos, em padrão de infecção secundária. O caso em questão foi classificado como DH grau II. A terapêutica foi baseada em controle sintomático, hidratação venosa e uso de Imunoglobulina específica. Houve recuperação clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais, com o paciente recebendo alta após 4 dias de internação.

Caso 3

MLSC, 8 anos, feminino, foi internado com queixa de febre, iniciada há 1 dia, associada a cefaleia e dor retro-orbitária, vômitos, prostração, mialgia, artralgias e dor abdominal. Apresentava-se com sinais de choque (pele fria, pulso fino e rápido), PA 80x60 mmHg, presença de exantema petequial pruriginoso e sinais de sangramento espontâneo (petéquias), não volumoso. Os exames laboratoriais evidenciaram hematócrito máximo de

48,70%, leucócitos $6.400/\text{mm}^3$, hipoalbumina (2,6 g/dl), plaquetopenia ($34.000/\text{mm}^3$), AST 1289 U/L e ALT 752 U/L. Ao USG de abdome, foi evidenciado derrame pleural à D, moderado, e vesícula biliar de paredes espessadas. A sorologia realizada com 6 dias de doença confirmou IgM e IgG positivos, em padrão de infecção secundária. O caso em questão foi classificado como DH grau III. A terapêutica foi baseada em controle sintomático, hidratação venosa, concentrado de plaquetas e uso de Imunoglobulina específica. Houve recuperação clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais, com a paciente recebendo alta após 8 dias de internação.

Caso 4

GBA, 53 anos, feminino, foi internado com queixa de febre, iniciada há 5 dias, associada cefaleia e dor retro-orbitária, vômitos, prostração, mialgia, artralguas, diarreia e dor abdominal. Na evolução do quadro, apresentou manifestações neurológicas – convulsão, afasia e desorientação. Ao exame: PA 140x80 mmHg, presença de exantema morbiliforme, sem sinais de sangramento espontâneo ou prova do laço positiva. Os exames laboratoriais evidenciaram hematócrito máximo de 43,94%, leucócitos $5.000/\text{mm}^3$, albumina 3,5 g/dl, plaquetas $156.000/\text{mm}^3$, AST 200 U/L e ALT 146 U/L. O USG de abdome não foi realizado. A sorologia realizada com 7 dias de doença confirmou IgM e IgG positivos, em padrão de infecção secundária. O caso em questão foi classificado como Dengue Complicada com acometimento neurológico. A terapêutica foi baseada em controle sintomático, hidratação venosa e uso de Imunoglobulina específica. Houve recuperação clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais, com o paciente recebendo alta após 6 dias de internação.

Caso 5

YMD, 10 anos, feminino, foi internado com queixa de febre, iniciada há 5 dias, associada a cefaleia, vômitos, prostração, mialgia, diarreia e dor abdominal. Apresentava dispneia, cianose e agitação ao exame, PA 90x50 mmHg, presença de exantema petequeial pruriginoso e prova do laço positiva, além de sinais de sangramento espontâneo (melena), volumoso. Os exames laboratoriais evidenciaram hematócrito máximo de 41,33%, leucócitos $5.550/\text{mm}^3$, hipoalbumina (2 g/dl), plaquetopenia ($30.180/\text{mm}^3$), AST 722 U/L e ALT 289 U/L. Ao USG de abdome, foi evidenciado derrame pleural à D (moderado) e à E (pequeno) e vesícula biliar com paredes espessadas. A sorologia realizada com 7 dias de doença

confirmou IgM e IgG positivos, em padrão de infecção secundária. O caso em questão é classificado como DH grau III. A terapêutica foi baseada em controle sintomático, suporte ventilatório, hidratação venosa e uso de Imunoglobulina específica. Houve recuperação clínica e melhora dos parâmetros laboratoriais, com o paciente recebendo alta após 5 dias de internação.

3. DISCUSSÃO E REVISÃO DE LITERATURA

3.1 VIROLOGIA

O dengue é causado por um arbovírus (vírus transmitido por artrópodes) da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Os vírus são esféricos e têm envelope lipídico derivado das membranas das células hospedeiras, com 40-50 nm de tamanho e RNA de fita simples. Foram descritos quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. O genoma do vírus contém o código de três proteínas estruturais – capsídeo (C), proteína da membrana (M) e glicoproteína do envelope viral (E) – e sete outras proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). As principais propriedades biológicas dos vírus estão na proteína E. Algumas das proteínas não estruturais estão envolvidas na replicação dos vírus (CHANG, 1997).

3.2 TRANSMISSÃO

O vírus do dengue é transmitido pela picada do mosquito *Aedes aegypti* contaminado. A fêmea do mosquito é contaminada quando se alimenta do sangue de uma pessoa infectada, no período de viremia, que tem início um dia antes do aparecimento da febre até o sexto dia de doença (MS, 2002). Após um período de 8-10 dias de incubação extrínseca, o mosquito pode transmitir o vírus a outra pessoa através da picada e injetando a saliva contaminada, podendo transmitir o vírus pelo resto de vida e para prole dele. Também há relatos de casos de transmissão vertical do vírus (SINGHI *et al*, 2007).

O *Aedes aegypti* habita dentro das casas e em pequenas poças de água, como, por exemplo, em vasos de flores e cascas de coco (THAVARA *et al*, 2001; PERICH *et al*, 2000). Isso potencializa o contato homem-vetor e minimiza o contato com os inseticidas borrifados no exterior das moradias, contribuindo para dificultar o controle do vetor (VEZZANI, SCHWEIGMANN, 2002).

Observa-se um aumento significativo das populações de larvas do mosquito durante a época das chuvas. Essa pode ser a razão pela qual as epidemias de dengue costumam coincidir com a época chuvosa (THAVARA *et al*, 2001).

3.3 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que ocorram anualmente 50 a 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo, dos quais 500.000 são casos de DH e 12.000 óbitos, sendo que 90% destes ocorrem em crianças com menos de 15 anos. A doença tornou-se endêmica em 112 países da África, das Américas, da Região Leste do Mediterrâneo, do Sudeste Asiático e do Pacífico Ocidental. A OMS calcula que 40% da população mundial, cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivendo em áreas tropicais e subtropicais, está em risco (WHO, 2006).

Essa doença tem alta prevalência e é considerada problema de saúde pública em países tropicais e subtropicais, pois as condições nesses locais favorecem o desenvolvimento e a proliferação de seu principal mosquito vetor, *Aedes aegypti* (MS, 2002; WHO, 2006). Nas últimas duas décadas, o Brasil foi responsável por mais de 60% do total de casos registrados de DH na América (ROMANO *et al*, 2010).

Até 2000, poucos casos de DH tinham sido relatados. Entretanto, com a introdução de DEN-3 no Rio de Janeiro, houve um crescente aumento de casos no país (2.702), representando 0,34% dos casos relatados de dengue (794.219) (TEIXEIRA *et al*, 2009).

Foram observados que os casos de FHD ocorriam com maior frequência em áreas onde múltiplos sorotipos são endêmicos, como em lugares com epidemias esporádicas ou com pequenos surtos (WHO, 2006).

3.4 PATOGÊNESE

Após a picada do vetor, o vírus do dengue infecta e se replica dentro de células do sistema mononuclear fagocitário (macrófagos e linfócitos). Além disso, sabe-se que ocorre infecção de mastócitos, células dendríticas e células endoteliais (KING *et al*, 2000). Pode ainda infectar fígado, baço, linfonodos, medula óssea, timo, coração, rins, estômago, pulmões e possivelmente o cérebro, sugerindo passagem pela barreira hematoencefálica (HAYES, GUBLER, 1992).

O aumento do número de células infectadas resulta na maior produção de citocinas, inclusive TNF- α e IFN- γ (HO *et al*, 2001; CHAKRAVARTI, KUMARIA, 2006). A liberação

dessas citocinas é responsável por uma maior permeabilidade vascular, extravasamento anormal de plasma, hipovolemia, choque e alterações hemostáticas. Além disso, após a infecção primária, há relatos de alteração no proteoma das células endoteliais, com diminuição da produção de proteínas de membrana responsáveis pela adesão, como zônula acludens e caderinas, afetando a migração celular em um segundo contato com o vírus. Esse evento facilitaria a ruptura da barreira das células endoteliais e contribuiria para a síndrome de extravasamento vascular generalizado (KANLAYA *et al*, 2010).

A imunidade humoral contra o vírus começa a ser formada cerca de 6 dias após a picada do vetor. Os anticorpos formados são direcionados em sua maioria contra a proteína de membrana M e a glicoproteína do envelope viral (E), podendo ser detectados por métodos sorológicos para diagnóstico (RODENHUIS-ZYBERT *et al*, 2010).

A infecção é mais grave quando a pessoa é novamente infectada, mas por um sorotipo diferente, e isso acontece em 2-4% dos indivíduos. Foi sugerido que os anticorpos residuais produzidos durante a primeira infecção são incapazes de neutralizar a nova infecção por outro sorotipo, e a nova infecção, sob a influência de anticorpos amplificadores, resulta em infecção e enfermidade graves. Este fenômeno é chamado de imunoamplificação dependente de anticorpos (*antibody dependent enhancement – ADE*) (HALSTEAD, 2006).

Segundo essa teoria, os anticorpos preexistentes não-neutralizantes gerados a partir de infecção primária prévia reagem cruzadamente com os sorotipos presentes nas reinfecções e se ligam às partículas virais, mas não as neutralizam. Essas partículas virais recobertas com anticorpos são incorporadas mais rapidamente do que partículas virais não recobertas pelas células dendríticas teciduais e macrófagos. Isso leva a cargas virais mais altas e a uma maior apresentação antigênica das células dendríticas infectadas às células T, resultando numa intensa ativação de células T e na proliferação de linfócitos T. Essa intensa ativação das células T supostamente faz com que elas fiquem “atordoadas”, mantendo assim a sua expressão de IFN- γ em níveis baixos (HALSTEAD, 1998).

Algumas evidências clínicas e epidemiológicas corroboram essa teoria (BRAVO *et al*, 1987), porém outros fatores também parecem estar relacionados com a DH/SCD, como virulência das cepas, comorbidade, genéticos, estado nutricional, entre outros (BRAVO *et al*, 1987; BLANTON *et al*, 2008)

3.5 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA

As infecções por vírus do dengue podem ser assintomáticas ou apresentar três manifestações clínicas principais (WHO, 1997 e 2006):

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

3.5.1 DENGUE

Enfermidade febril de início agudo, autolimitada, com duração de 2-7 dias e dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaléia, dor retro-orbital, mialgia/artralgia, petéquias (prova do laço positiva) e exantema maculopapular, sem preencher critérios para DH/SCD (WHO, 1997).

Alguns pacientes apresentam graus variados de sangramento cutâneo e das mucosas, com algum grau de plaquetopenia, sem outros critérios de diagnóstico do DH/SCD. Esses pacientes são diagnosticados com *dengue com sangramento incomum* (KABRA *et al*, 1999). A Dengue pode cursar com acometimento neurológico, cardíaco, hepático ou renal, sendo caracterizada como Dengue Complicada (WHO, 1997). Nos relatos, houve um caso de Dengue complicada com acometimento neurológico.

3.5.2 DENGUE HEMORRÁGICO (DH)

Os sintomas iniciais são semelhantes ao da dengue clássica, com temperaturas altas por 2 a 7 dias, porém evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas e/ou derrames cavitários e/ou instabilidade hemodinâmica, como relatado em 4 dos 5 casos.

Esses pacientes têm carga viral consideravelmente mais alta e taxa mais lenta de redução da carga viral e complexos imunes contendo vírus do que pacientes com dengue clássico (WANG *et al*, 2006).

Os critérios definidores são: 1) febre aguda; 2) qualquer manifestação hemorrágica (inclusive prova do laço positivo); 3) plaquetopenia (≤ 100.000 plaquetas por μL); e 4) evidência objetiva de aumento da permeabilidade capilar e derrame plasmático, caracterizado

por um aumento de 20% ou mais do hematócrito, queda > 20% do hematócrito após reposição de fluidos, sinais de extravasamento de plasma (derrame pleural, ascite, hipoalbuminemia) (WHO, 1997; OPAS, 1994). Podemos notar que 4 dos 5 casos preenchem esses critérios e são classificados como DH. Entre eles, todos apresentavam febre, hipoalbuminemia, plaquetopenia e evidências de sangramentos. Um deles apresentava hematócrito elevado (caso 1) e três apresentavam derrames cavitários nos exames de imagem.

Quando a única manifestação hemorrágica for a prova do laço positiva, o caso é classificado como DH grau I. Quando há hemorragia espontânea, mesmo que leve, indica doença de grau II, não obstante haja sinais de choque. O DH grau III e IV corresponde à síndrome do choque associada ao dengue (SCD), sendo o grau IV caracterizado pela pressão arterial indetectável (WHO, 1997; OPAS, 1994). Dos quatro casos de DH, dois foram classificados como grau II (não apresentaram sinais de choque) e dois foram classificados como grau III, apresentando sinais de choque, como pele fria, pulso fraco e rápido, hipotensão e pressão de pulso convergente.

A tendência hemorrágica geralmente ocorre após a febre amainar, podendo se manifestar de diferentes formas: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpura e hemorragia das mucosas (epistaxe, gengivorragias, hematêmese, melena, hematúria, metrorragia). Os mecanismos hemorrágicos são múltiplos: vasculopatia, trombocitopenia e disfunção plaquetária – é causada por lesão imune, com supressão da medula óssea, e infecção das plaquetas pelo vírus do dengue.

A convalescença do DH normalmente é rápida e sem complicações. O retorno do apetite é um bom indicador de recuperação. Também se observa bradicardia nesse período. Se presente, o exantema petequeial confluyente com eritema e manchas pálidas (*exantema de recuperação*) é característico de infecções por dengue (SINGHI *et al*, 2007).

3.5.3 SÍNDROME DO CHOQUE ASSOCIADO AO DENGUE (SCD)

Definida como DH mais sinais de insuficiência circulatória, caracterizada por pulso rápido e fraco, diminuição da pressão de pulso (≤ 20 mmHg) ou hipotensão para a idade, reperfusão capilar prolongada, pele fria e úmida e agitação. O choque é de início agudo e acontece na fase de defervescência, em geral depois de 2-5 dias de febre (WHO, 1997).

Em geral, os sinais de alarme anunciam a perda plasmática e a iminência de choque. Um estudo revelou a associação da dor abdominal à presença de ascite (VPP 90%) e ao

choque (VPP 82%) (MARON *et al*, 2011). A dor abdominal foi observada nos dois casos de SCD. Se não tratado, o paciente evolui rapidamente para óbito nas primeiras 24 horas do início do choque. Não obstante, recupera-se rapidamente após uma adequada reposição de fluidos. O choque não tratado resulta em acidose metabólica, hemorragia grave do trato gastrointestinal e de outros órgãos, e está associado a um mau prognóstico (SINGHI *et al*, 2007). A ocorrência de choque é significativamente maior na infecção pelo sorotipo DEN-3, sugerindo maior virulência do mesmo (PASSOS *et al*, 2004).

3.6 DIAGNÓSTICO

Febre alta aguda por 1-2 dias, rubor facial sem coriza ou sem qualquer outra manifestação respiratória sugere a possibilidade de infecção por dengue. Prova do laço positiva aumenta a probabilidade, principalmente em situações de epidemia.

Diante da suspeita, os testes disponíveis para diagnóstico laboratorial são: 1) isolamento viral (linhagens de células de mosquito, técnica de inoculação de mosquito e cultura de células da medula óssea), 2) Sorologias (teste de inibição de hemaglutinação, ELISA, teste de fixação de complemento, teste de neutralização, ensaio imunoenzimático de captura de antígeno) e 3) métodos de diagnóstico molecular (RT-PCR).

O teste ELISA IgM é o mais usado para o diagnóstico, tendo uma sensibilidade de 83,9-98,4% e especificidade de 100%. A determinação do sorotipo pode ser feita pelo isolamento do vírus por cultura de células, por transcrição reversa e reação de polimerase em cadeia (RT-PCR) e pela imunofluorescência direta.

A OMS define caso confirmado como aquele que apresentou identificação viral positiva e/ou teste sorológico para anticorpos inibidores da hemaglutinação ≥ 1.280 ou teste ELISA IgM positivo em soro sanguíneo na convalescença (WHO, 1997).

3.7 TRATAMENTO

O tratamento do dengue na fase febril é sintomático. A febre é tratada com paracetamol ou dipirona. Os salicilatos e outros antiinflamatórios não-esteróides devem ser evitados, pois predispõem a sangramento das mucosas.

O profissional da saúde deve monitorar o paciente para detectar manifestações clínicas de DH/SCD e, se possível, com contagem de hematócrito e de plaquetas. Todo paciente que apresentar extremidades frias, inquietação, dor abdominal aguda, diurese diminuída,

sangramento e hemoconcentração deve ser hospitalizado. As crianças que apresentarem aumento de hematócrito e plaquetopenia sem sintomas clínicos também devem ser internadas (MS, 2011).

Como não há medicação antiviral específica para infecções por dengue, a terapia de suporte e agressiva de reposição de fluidos é fundamental para o manejo da doença. O reconhecimento precoce dessas condições é vital para a redução dos índices de mortalidade.

Uma baixa contagem de plaquetas pode não ser indicativa de sangramento (HALSTEAD, 2002; LUM *et al*, 2002). Não se deve fazer transfusão de sangue ou de plaquetas somente com base na contagem de plaquetas (RANJIT *et al*, 2005). Não se recomenda a transfusão profilática de plaquetas em pacientes adultos com dengue determinada pela contagem de plaquetas, tendo em vista que a recuperação das plaquetas é similar nos pacientes que receberam transfusão e para os pacientes que não receberam (LYE *et al*, 2009).

Com base na experiência do uso de Imunoglobulina no tratamento da plaquetopenia da Púrpura Trombocitopênica Idiopática, alguns médicos sugeriram o uso desta no tratamento da plaquetopenia associada ao Dengue. Um dos mecanismos atribuídos à imunoglobulina é a ocupação da fração Fc das plaquetas, bloqueando o reconhecimento das células infectadas por células efectoras, impedindo a lise plaquetária. Também acelera o catabolismo e eliminação de auto-anticorpos IgG.

O primeiro relato da literatura indexada da utilização de imunoglobulina foi descrito em 1989, com resultados animadores. Em outra série de casos envolvendo 5 pacientes, os autores relataram rápida elevação dos níveis de plaquetas dentro de 3 a 5 dias (OSTRONOFF, 2003). Porém, o estudo não tinha grupo controle e os dados observados na cinética das plaquetas tinham o mesmo comportamento daqueles descritos na literatura nos pacientes sem uso desta terapia.

Dois estudos que compararam a imunoglobulina ao placebo não observaram nenhuma diferença na resposta em termos de recuperação dos níveis de plaquetas, a qual ocorreu com a mesma velocidade em relação ao placebo (CASTRO, 2007; DINAMO, 2007). Portanto, os estudos não mostram benefício da imunoglobulina em pacientes com DH. Uma das possibilidades é que o momento da utilização seja tardio. No momento da intervenção, os imunocomplexos já se depositaram sobre as plaquetas, e ocorreu ativação da cascata de complemento, tornando este bloqueio sem efeito. Apesar disso, alguns autores ainda advogam seu uso, servindo como estratégia para casos graves de DH, principalmente aqueles em que há acentuada plaquetopenia.

CONCLUSÃO

Não há uma terapia específica para infecções causadas pelo vírus da dengue. Portanto, a terapia sintomática e de suporte constituem as principais medidas capazes de modificar o prognóstico da doença, estando a imunoglobulina reservada para casos de plaquetopenia acentuada em pacientes com DH/SCD, não obstante seu benefício ainda não tenha sido comprovado pelos estudos. Em última análise, as iniciativas de controle do vetor e de prevenção contra picadas do mosquito podem trazer os maiores benefícios sobre o impacto da doença nas populações mais acometidas.

REFERÊNCIAS

- BLANTON, R. *et al.* Genetic ancestry and income are associated with dengue haemorrhagic fever in a highly admixed population. **European Journal of Human Genetics**, v. 16, p. 762-765, fev. 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. 20 p.
- _____. Ministério da Saúde. **Dengue – diagnóstico e manejo clínico**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Programa Nacional de Dengue, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, 4ª Ed, p 1-33, 2011.
- BRAVO, J.R; GUZMAN, M.P; KOURI, G.P. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Londres, v. 81, n. 5, p. 816-820, 1987.
- CHAKRAVARTI, A.; KUMARIA R. Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha & interferon-gamma in patients with dengue & dengue haemorrhagic fever during an outbreak. **Indian J Med Res**, v. 123, p. 25-30, 2006.
- CHANG, G.J. Molecular biology of dengue viruses. In: **Dengue and dengue hemorrhagic fever**. GUBLER, D.J; KUNO, G. eds. Cambridge: CAB International; 1997. p. 175-98
- GUZMAN, M.G.; KOURI, G. Dengue: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, Amsterdã, v. 2, n. 1, p. 33-42, jan. 2002.
- HALSTEAD, S.B. Dengue. **Curr Opin Infect Dis**, v. 5, p. 471-6, 2002.
- _____. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? **Revista Panamericana Salud Publica**, v.20, n.6, p.407-15, 2006.

_____. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, p. 476-81, 1998.

HAYES, E.B; GUBLER, D.J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Pediatr Infect Dis J**, v. 11, p. 311-7, 1992.

HO, L.J. *et al.* Infection of human dendritic cells by denude virus causes cell maturation and cytokine production. **J Immunol**. V. 166, p. 1499-506, 2001.

KABRA, S. K. *et al.* Dengue hemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 93, p. 294-8, 1999.

KANLAYA, R. *et al.* The Ubiquitin-Proteasome pathway is important for Dengue virus infection in primary human endothelial cells. **Jornal of Proteome Research**, v. 9, n. 10, p. 4960-4971, ago. 2010.

KING, C.A. *et al.* Release of vasoactive cytokines by antibody-enhanced dengue virus infection of a human mast cell/basophil line. **J Virol**, v. 74, p. 7146-50, 2000.

LUM, L.C. *et al.* Risk factors for hemorrhage in severe dengue infections. **J Pediatr**, v. 5, p. 629-31, 2002.

LYE, D.C; LEE, V.J; LEO, Y.S. The benign nature of acute dengue infection in hospitalized older adults in Singapore. **International Journal of Infectious Diseases**, 14, e410-e413, 2010.

MARON, G.M. *et al.* Characterization of Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients in El Salvador. **PIDJ**, v. 30, n. 5, p. 449-450, 2011.

OSTRONOFF, M.; OSTRONOFF, F.; FLORENCIO, R. *et al.* Serious thrombocytopenia due to dengue hemorrhagic fever with high dosages of immunoglobulin. **Clin Infect Dis** 2003; 36: 1623-1624.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas**. Washington, DC: PAHO, 1994.

PASSOS, M. N. P. *et al.* Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 37, n. 4, p. 293-295, jul./ago. 2004.

PERICH, M.J. *et al.* Behavior of resting *Aedes aegypti* (*Culicidae: Diptera*) and its relation to ultra-low volume adulticide efficacy in Panama City, Panama. **J Med Entomol**, v. 37, n. 4, p. 541-6, 2000.

RANJIT, S; KISSOON, N; JAYAKUMAR, I. Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. **Pediatr Crit Care Med**, v. 6, p. 412-9, 2005.

RODENHUIS-ZYBERT, I.A; WILSCHUT, J; SMIT, J.M. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 16, p. 2773-2786, 2010.

ROMANO, C. M. *et al.* Characterization of dengue virus type 2: New insights on the 2010 Brazilian Epidemic. **PLoS**, v. 5, n. 7, p 1-5, jul, 2010.

SINGHI, S; KISSOON, N; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2, p. 22-35, 2007.

TEIXEIRA, M.G. *et al.* Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, sup.1, p. 7-18, 2009.

THAVARA, U. *et al.* Larval occurrence, oviposition behavior and biting activity of potential mosquito vectors of dengue on Samui Island, Thailand. **J Vector Ecol**, v. 26, p. 172-80, dez, 2001.

VEZZANI, D; SCHWEIGMANN, N. Suitability of containers from different sources as breeding sites of *Aedes aegypti* (L) in a cemetery of Buenos Aires City, Argentina. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 6, p. 789-92, set, 2002.

WANG, W.K.*et al.* Slower rates of clearance of viral load and virus-containing immune complexes in patients with dengue hemorrhagic fever. **Clin Infect Dis**, v. 43, p. 1023-30, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. 2^a ed. Geneva: WHO; 1997.

_____. **Reporto of the scientific Working Group meeting on dengue**. Geneva: WHO; 2006.