

## Alterações na função hepática de pacientes pediátricos infectados pelo vírus da dengue em Salvador<sup>1</sup>

### *Changes in liver function in pediatric patients infected with dengue in Salvador*

Talita Barreto Macêdo<sup>2</sup>, Luciana Rodrigues Silva<sup>3</sup>, Gúbio Soares<sup>4</sup>, Antonio Carlos de Albuquerque Bandeira<sup>5</sup>,  
Dilton Rodrigues Mendonça<sup>6</sup>, Cláudio José de Freitas Brandão<sup>7</sup>, Sílvia Sardi<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Agradeço a meu co-orientador, Dr. Gúbio Soares, e à minha orientadora, Dra. Luciana Rodrigues Silva, que tornaram possível a realização deste trabalho. A meus pais, pela dedicação, amor e carinho que sempre tiveram, e por todo o incentivo e pelas oportunidades que me ofertaram. Agradeço, especialmente, a meu colega e amigo Gil Vicente Brandão Marques Porto, pela imensa colaboração, paciência e boa vontade.

<sup>2</sup> Acadêmica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. <sup>3</sup> Chefe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas da Universidade Federal da Bahia. <sup>4</sup> Professor Doutor em Virologia pela Universidad de Buenos Aires.

<sup>5</sup> Especialização em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. <sup>6</sup> Supervisor do Serviço de Emergência do Centro Aliança de Pediatria - Hospital Aliança Salvador. <sup>7</sup> Mestre em Imunologia pela Universidade Federal da Bahia. <sup>8</sup> Professora Doutora em Virologia pela Universidad de Buenos Aires.

#### Resumo

A infecção pelo vírus da dengue possui um amplo espectro de manifestações clínicas: desde sintomas semelhantes aos do resfriado comum até uma apresentação grave, podendo evoluir para óbito. Alguns dos quadros mais graves podem associar-se à síndrome do choque da dengue, frequentemente, fatal em crianças. Essa infecção pode também determinar comprometimento da função hepática, com um quadro difuso de hepatite. Apesar de o acometimento hepático ser, geralmente autolimitado, alguns casos podem evoluir com maior gravidade. Foram avaliadas informações clínicas e laboratoriais relacionadas à função hepática em 55 pacientes pediátricos atendidos em um serviço de pronto atendimento em Salvador, que tiveram diagnóstico de dengue confirmado por quadro clínico e laboratorial (ELISA, imunocromatografia). Foram observados: 61,80% (34/55) de alteração na ALT e 50,90% (28/55) na AST. A variação dos valores de ALT foi de 7-432U/l e de AST foi de 25-537U/l. Náuseas e (ou) vômitos foram referidos por 40,0% (22/55) dos pacientes, assim como dor abdominal, e 3(5,4%) apresentaram hepatomegalia. A elevação de enzimas hepáticas ocorreu em todos os pacientes diagnosticados com síndrome do choque da dengue, enquanto que a alteração de função hepática foi documentada em 51,0% dos pacientes diagnosticados com febre clássica da dengue. Esses dados revelam a importância da avaliação hepática sistemática nos pacientes com dengue clássico e dengue hemorrágica e a necessidade do treinamento dos profissionais de saúde para a atenção a esse aspecto na assistência de pacientes com essa infecção.

**Palavras-chave:** dengue, pediatria, alterações hepáticas.

#### Abstract

Dengue virus infection has a large spectrum of clinical manifestations: from symptoms similar to those of the common cold to a serious presentation, which may progress to death. Severe clinical presentations may be linked to the dengue shock syndrome, which is often fatal in children. This infection can also determine some commitment of liver function with a diffuse hepatitis. Although the hepatic involvement is usually self-limiting, in some cases it may become more severe. Clinical and laboratory informations were evaluated, especially those related to liver function, of 55 pediatric patients from an emergency care in Salvador, Bahia, with dengue diagnosis confirmed by clinical and laboratory tests (ELISA, immunochromatography). This is a descriptive case series. It was observed 61,80% (34/55) of change in ALT and 50,90% (28/55) in AST. The range of values in ALT was 7-432U/l and in AST was 25-537U/l. Nausea and / or vomiting were reported by 40,0% (22/55) of the patients, as well as abdominal pain, 3(5,4%) showed hepatomegaly. The elevation of liver enzymes occurred in all patients diagnosed with dengue shock syndrome, and the change of liver function was documented in 51.0% of patients diagnosed with classical dengue fever. These data demonstrate the importance of systematic evaluation in patients with liver classic Dengue and Dengue Hemorrhagic and the requirement of training health professionals to assist this aspect of the disease.

**Keywords:** Dengue, pediatrics, hepatic alterations

#### INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da dengue é endêmica em regiões tropicais e subtropicais.<sup>1</sup> Anualmente, ocorrem mais de 100 milhões de casos e cerca de 24.0000 mortes no mundo, e esses números continuam alarmantes em nosso país.<sup>2</sup>

Recebido em 11 de junho de 2010; revisado em 07 de novembro de 2010.  
Correspondência / Correspondence: Talita Barreto Macedo Rua Barro Vermelho, 299, apt.101 - Rio Vermelho. 41940-340 Salvador – BA – Brasil. Tel: (71) 3248-2476. Email:tili2b@gmail.com

Na epidemia de 2002, foram notificados no Brasil aproximadamente 800 mil casos de infecção pelo vírus, ou seja, quase 80,0% das ocorrências do continente americano. Após esse ano, houve uma queda na incidência de notificações.<sup>3</sup> A partir de 2005, retornou a tendência de crescimento, e, em 2008, os dados preliminares disponíveis revelam que mais de 700 mil casos e mais de 45 mil hospitalizações por dengue foram registrados pelo Ministério da Saúde. O número

de casos de dengue no Brasil foi reduzido em 34,8% de 2008 para 2009. Durante o ano de 2009, o país teve 523.495 notificações e, em 2008, foram 803.522 casos, tendo ocorrido uma diminuição no Distrito Federal e em 16 estados. No entanto, a dengue continua a ser uma importante causa de morbimortalidade no nosso meio, traduzindo as precárias condições de vida das cidades brasileiras.<sup>4</sup> Até a sétima semana de 2010, foram notificados 155.771 casos da infecção, em todo país. A distribuição regional dos casos foi: Centro-Oeste com 77.805 (50%); Sudeste com 38.971 (25%); Norte com 29.207 casos (18,7%); Nordeste com 6.765 casos (4,3%); e Sul com 3.023 casos (2%).<sup>4</sup> Durante esse mesmo período, foram registrados 211 casos graves de dengue: 134 casos com complicações e 77 febre hemorrágica do dengue ou síndrome do choque do dengue. Houve uma redução de 85% do número de casos graves e de 55,6% do número óbitos em comparação ao mesmo período do ano anterior.<sup>4</sup>

Até 2006, os casos de febre hemorrágica da dengue predominavam na faixa etária entre 20 e 40 anos de idade, porém, em 2007, verificou-se que 53,0% dos casos ocorreram nos menores de quinze anos de idade. Tal mudança de faixa etária se manteve no primeiro semestre de 2008.<sup>3</sup> Em 2008, até o mês de abril, foram notificados 20.973 casos de dengue na Bahia, correspondendo a um aumento de 191,2% em relação ao mesmo período de 2007 (7.100 casos). Quanto às formas graves da doença, representadas pela dengue com complicações – a febre hemorrágica da dengue e a síndrome do choque da dengue –, registraram-se 124 casos suspeitos, com um aumento de 120,0% em comparação com abril de 2007 (69 casos). Foram confirmados, nesse período, 34 casos e três óbitos, dos quais 12 casos com um óbito em Salvador e os demais (22) nos municípios do interior da Bahia.<sup>5</sup>

Até fevereiro de 2009, tinham sido notificados 17.175 casos de dengue na Bahia. Os resultados do monitoramento viral revelaram a circulação simultânea dos sorotipos DEN1, DEN2 e DEN3, com predominância do tipo DEN2 (87%) durante os 12 meses.<sup>4</sup> Durante as sete primeiras semanas de 2010, houve uma redução de 85,4% no número de casos em relação às notificações realizadas em 2009. Das 6.765 verificadas no Nordeste, dois estados foram responsáveis por 64,4% dos casos: Ceará (1.089, 16,1%) e Bahia (3.267, 48,3%). Nesse último estado, aproximadamente 41,4% das infecções concentraram-se em 5 municípios: Canarana (564; 17,3%), Brumado (264; 8,1%), Itabuna (195; 6,0%), Salvador (192; 5,9%) e Rio do Pires (139; 4,3%).<sup>4</sup>

O sorotipo 3 do vírus da dengue predominou na grande maioria dos estados do Brasil entre 2002 e 2006. No Período entre os anos de 2007 e 2009, foi observada uma modificação no sorotipo circulante, com a substituição do DENV-3 pelo DENV-2. Já em 2009, houve uma nova mudança no sorotipo predominante, com um retorno da circulação do DENV-1.

O monitoramento da circulação do vírus da dengue em 2010, no país, revelou uma maior proporção de isolamento do sorotipo DENV-1, o que pode ser relacionado ao aumento da transmissão em alguns estados. Nesse mesmo ano, o DENV-1 já foi isolado em 19 estados: Rondônia, Acre, Tocantins, Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Alagoas, Bahia, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal.<sup>6</sup>

O agente etiológico da dengue é um arbovírus pertencente à família *Flavoviridae* e ao gênero *Flavivirus* e possui 4 sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Seu vetor transmissor é o mosquito *Aedes aegypti*, identificado principalmente em áreas de higiene não adequadas.<sup>7</sup>

A infecção pelo vírus da dengue possui um amplo espectro de manifestações clínicas: desde sintomas semelhantes àqueles do resfriado comum, até uma apresentação grave, como a febre hemorrágica da dengue, que pode evoluir para óbito.<sup>1</sup> Essa forma grave de apresentação é caracterizada por febre alta, diátese hemorrágica, podendo ou não associar-se à síndrome do choque da dengue, que é, frequentemente, fatal em crianças.<sup>8</sup>

A dengue em pacientes pediátricos, na maioria das vezes, apresenta-se como uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos: apatia ou sonolência, recusa da alimentação, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas, quadro similar a outras viroses nessa faixa etária. Nos menores de dois anos de idade, sintomas como cefaleia, mialgia e artralgia podem manifestar-se por choro persistente, adinamia e irritabilidade, geralmente com ausência de manifestações respiratórias. O exantema, quando presente, é maculopapular, podendo apresentar-se sob todas as formas (pleomorfismo), com ou sem prurido, na fase precoce ou mais tardia da doença.<sup>9</sup> A dengue clássica caracteriza-se por ser uma doença de apresentação aguda, autolimitada, acompanhada de cefaleia, mialgia, exantema, prostração, leucopenia e trombocitopenia.<sup>1</sup> Apesar de essa apresentação muitas vezes ser debilitante, na maioria dos casos não ocorrem complicações.<sup>10</sup> Entretanto, existem inúmeras formas atípicas da infecção por dengue, incluindo aquelas que se apresentam com disfunção hepática.<sup>11</sup> O marco fisiopatológico que determina a gravidade da doença e distingue o quadro da febre hemorrágica da dengue do quadro da dengue clássica é o extravasamento plasmático. Ele é determinado pelo aumento da permeabilidade vascular, e, após uma perda significativa de plasma, ocorre a instalação do choque hipovolêmico. Um sangramento maciço concomitante confere um prognóstico grave a esses pacientes.<sup>1</sup>

Em alguns casos, a síndrome do choque da dengue ocorre antes ou mesmo sem a instalação dos fenômenos hemorrágicos. Consideram-se como sinais e sintomas

preditores de síndrome do choque da dengue: a dor abdominal contínua, os vômitos persistentes, a hepatomegalia dolorosa, a presença de derrames cavitários, os sangramentos importantes e a elevação súbita do hematócrito (> 20% num período de 24 horas). A insuficiência circulatória manifesta-se pela presença de agitação ou letargia, pulso rápido e fraco, taquicardia, hipotensão postural, hipotensão com queda da pressão de pulso para > 20mmHg, pele fria e pegajosa, sudorese profusa, cianose, oligúria e sinais de choque grave. Se o tratamento não for iniciado prontamente, o óbito ocorre em 4 a 6 horas. Quando o choque é superado, a recuperação do paciente ocorre em 2 a 3 dias.<sup>12</sup> A instalação da acidose metabólica e da coagulação intravascular disseminada pode causar a hipoxemia ou isquemia, resultando em disfunção tanto hepática quanto cerebral. A infecção pelo vírus da dengue pode também determinar algumas alterações nas funções hepáticas, mesmo na ausência de sinais clínicos de insuficiência hepática, com um quadro difuso de hepatite. A função hepática costuma se restaurar após o término da doença.<sup>13</sup> Apesar de o fígado não ser o órgão-alvo da doença, achados histopatológicos – como necrose centrolobular, alterações lipídicas, hiperplasia das células de Kupffer, infiltração portal por linfócitos e monócitos – foram descritos em pacientes com dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue. Em muitos casos, o envolvimento hepático prolonga o curso clínico da infecção viral autolimitada, mas não constitui um sinal de mau prognóstico.<sup>7</sup> No entanto, há relatos de hepatite fulminante, com alta mortalidade, em pacientes infectados pela dengue.<sup>1</sup>

A hepatite é representada por uma lesão inflamatória no parênquima do fígado.<sup>14</sup> A agressão hepática pode ser decorrente de infecções virais, autoimunidade e drogas.<sup>15</sup> O termo hepatite viral geralmente se refere aos vírus hepatotrópicos atualmente conhecidos (A,B,C,D,E), que são responsáveis por mais de 90,0% dos casos de hepatite aguda. Os vírus da hepatite causam uma ampla variedade de apresentações clínicas, e alguns, como os vírus B e C, podem determinar doença crônica.<sup>16</sup> Entretanto, anormalidades hepáticas podem ser encontradas também em infecções causadas por vírus não hepatotrópicos, como o citomegalovírus, o vírus Epstein Barr e o vírus da dengue, além de vários outros vírus.<sup>17</sup> Dentre os vírus não hepatotrópicos, destaca-se o vírus da dengue, que pode determinar um envolvimento hepático, caracterizado por hepatite aguda, com dor em hipocôndrio direito, hepatomegalia, febre, coagulopatia, níveis elevados de aminotransferases e bilirrubinas, podendo cursar com icterícia. Essa lesão hepática pode ser explicada pela resposta do hospedeiro ao agente, o que determina alterações na perfusão de vários tecidos, na tentativa de preservar outros órgãos vitais. O fígado é privado de oxigênio, o que causa uma lesão parenquimatosa, na qual os

hepatócitos lesados liberam aminotransferases, detectadas no sangue periférico.<sup>17</sup>

O aumento de ocorrência da dengue tem se revelado de forma crescente e representa um objeto de preocupação para a sociedade e, em especial, para as autoridades de saúde, em razão das dificuldades enfrentadas para o controle das epidemias produzidas por esse vírus e pela necessidade de ampliação da capacidade instalada dos serviços de saúde para atendimento aos indivíduos acometidos com formas graves, em especial a febre hemorrágica da dengue e as formas atípicas (dentre elas, a forma hepática).<sup>9</sup> Quase metade dos casos de febre hemorrágica da dengue ocorre na faixa etária menor de quinze anos de idade, e o risco de óbito pode ser cinco vezes maior em crianças.<sup>18</sup> Faz-se necessário ampliar o programa de Saúde Pública de combate à Dengue, bem como preparar melhor os profissionais de saúde com educação continuada para atender de modo mais eficiente e ágil esses pacientes. A dengue representa, em última instância, uma epidemia que traduz as péssimas condições de vida de grande parte da nossa população.

A confirmação diagnóstica de um caso suspeito dessa infecção é realizada laboratorialmente. Contudo, no curso de uma epidemia, essa confirmação pode ser feita pelos critérios clínico-epidemiológicos, exceto nos primeiros casos da área geográfica considerada, quando obrigatoriamente deverão ser realizados testes laboratoriais. O método de escolha para a confirmação laboratorial é o sorológico. Várias técnicas podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico do vírus da dengue: a inibição de hemaglutinação (IH), a fixação de complemento (FC), a neutralização (N) e a técnica imunoenzimática (ELISA). A técnica sorológica disponível para o diagnóstico da dengue nos laboratórios centrais do país, é a técnica de ELISA, exame simples e rápido que detecta anticorpos antidengue. Por esse teste, os anticorpos IgM permanecem detectáveis por aproximadamente dois meses.<sup>19</sup> Essa técnica tem especificidade de 100% e a sensibilidade de até 100% nos primeiros 3 dias de infecção; entre o sétimo e o décimo dia, esse valor é reduzido para 95 a 97%.<sup>20</sup> Outro teste simples e rápido utilizado no diagnóstico da dengue é o imunocromatográfico, que detecta qualitativamente e diferencia as imunoglobulinas IgG e IgM. Em infecções primárias, os anticorpos da classe IgM surgem nos primeiros quatro dias após o início dos sintomas e entre o sétimo e décimo dias aparecem anticorpos da classe IgG. A sensibilidade desse exame é em torno de 99% e a especificidade de 98%.<sup>21</sup> Atualmente, existem também testes rápidos para a detecção simultânea do antígeno NS1 e anticorpos IgM/IgG. A sensibilidade do antígeno é de 92,8%, a especificidade de 98,4% e do anticorpo de 99,4%. Já o anticorpo tem sensibilidade 99,4% e especificidade de 93%.<sup>22</sup> Para o monitoramento dos casos pela vigilância epidemiológica e identificação dos sorotipos circulantes, pode ser feito o diagnóstico

molecular através da reação da polimerase em cadeia, utilizando-se a transcriptase reversa (RT-PCR). A detecção do vírus (carga viral) e do material genético do vírus para avaliação dos sorotipos deve ser feita de preferência no período da viremia, na primeira semana de infecção. Esse exame tem sensibilidade 100% e especificidade 100%, independentemente do período da infecção.<sup>9</sup>

Por outro lado, a forma hemorrágica da dengue é diagnosticada quando um caso confirmado laboratorialmente se apresenta em associação com os seguintes critérios: a) febre ou história de febre recente de sete dias; b) trombocitopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>); c) tendências hemorrágicas caracterizadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal; d) extravasamento de plasma devido ao aumento de permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando um aumento de 20% sobre o basal na admissão ou queda do hematócrito em 20%, após o tratamento e (ou) presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia.<sup>9</sup>

O tratamento desses pacientes é feito com medidas de suporte, sobretudo em casos mais graves, que necessitam, muitas vezes, de internamento hospitalar em unidades de terapia intensiva. É fundamental e obrigatória a hidratação oral ou por via endovenosa e o uso de medicamentos sintomáticos para pacientes com febre ou dor. Entre eles estão os antitérmicos e analgésicos, como a dipirona e o paracetamol. Deve-se evitar a administração de salicilatos e anti-inflamatórios não-hormonais, devido ao potencial hemorrágico de tais medicações. Além disso, é fundamental que o médico que assiste os pacientes portadores dessa infecção possa detectar precocemente os sinais de agravamento do quadro clínico, tais como: dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural, hipotensão arterial, pressão diferencial <20mmHg (PA convergente), hepatomegalia dolorosa, hemorragias importantes (hematêmese ou melena), extremidades frias, cianose, pulso rápido e úno, agitação e (ou) letargia, diminuição da diurese, diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia, aumento repentino do hematócrito e desconforto respiratório.<sup>9</sup>

O objetivo deste estudo foi descrever alterações clínicas e bioquímicas relacionadas com a função hepática em pacientes pediátricos infectados pelo vírus da dengue.

#### METODOLOGIA

Este é um estudo descritivo de série de casos, resultante da avaliação de 55 pacientes pediátricos atendidos no período de 2008 a 2009 que tiveram o diagnóstico confirmado de dengue atendidos em um serviço de pronto atendimento pediátrico em Salvador. O diagnóstico clínico foi estabelecido segundo os

critérios do Ministério da Saúde, e o diagnóstico laboratorial foi realizado através do teste ELISA em 19 dos casos e do teste rápido de metodologia imunocromatográfica em 36 dos casos. Foram incluídos, portanto, os casos confirmados de dengue clássica e febre hemorrágica da dengue, dos quais foram obtidas informações clínicas e laboratoriais, sobretudo aquelas relacionadas à função hepática. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

#### RESULTADOS

Foram estudados 55 prontuários de casos confirmados de infecção pela dengue e as formas clínicas de apresentação assim se distribuíram: febre clássica da dengue, 49/55 pacientes (89,0%); febre hemorrágica da dengue, 4/55 (7,27%); síndrome do choque da dengue, 1/55 (1,8%). Dentre os casos analisados, não foram observados encefalopatia, hepatite fulminante ou óbito.

A idade dos pacientes variou de 10 meses a 19 anos, com média de 9,9 anos; 27 (49,0%) foram do sexo feminino e 28 (51,0%) masculino. Em relação à procedência, dez (18,0%) residiam no bairro da Pituba; 3 (5,4%) na Federação; 2 (3,6%) em cada um dos seguintes bairros: Brotas, Rio Vermelho, Vila Laura, Imbuí e Barra. Os outros 22 pacientes (40,0%) residiam em outros bairros como: Castelo, Branco, Barbalho, Bonfim e Costa Azul. (Tabela 1)

**Tabela 1** - Dados epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de dengue, atendidos em serviço de pronto atendimento pediátrico. Salvador, 2008 – 2009.

<b>Número de pacientes</b>	55 (100%)
Masculino	28 (51,0%)
Feminino	27 (49,0%)
<b>Média de Idade</b>	9,9 anos
<b>Procedência por bairros</b>	
Pituba	10 (18,0%)
Federação	3 (5,45%)
Brotas	2 (3,6%)
Rio Vermelho	2 (3,6%)
Vila Laura	2 (3,6%)
Imbuí	2 (3,6%)
Barra	2 (3,6%)
Outros	22 (40,0%)

Dezenove dos 55 casos (34,5%) tiveram diagnóstico sorológico confirmado através do teste de ELISA, 13 (23,6%) apresentaram RT-PCR com resultado positivo e 7 (12,7%) resultado indefinido no RT-PCR. Nos casos restantes, 36 (65,4%), não foram realizados testes de ELISA nem o RT-PCR, 35 (63,6%). O teste rápido para dengue revelou positividade de IgM em 23 (63,8%) dos

36 pacientes nos quais foi realizado, e IgG positivo em 23(52,2%) dentre 44 testados. O tipo 3 do vírus foi isolado em 13 (23,6%) casos, 7 (12,7%) não tiveram tipo definido, e em 35 (63,6%) não foi realizada a sorotipagem.

Todos os pacientes apresentaram sinais e sintomas típicos da febre da dengue. O sintoma mais prevalente foi febre (90,9%), seguido de "rash" cutâneo (58,0%), dor abdominal (40,0%), náuseas e vômitos (40,0%), cefaleia (38,18%), mialgia (32,7%), inapetência (29,0%), dor retro-orbitária (14,5%), diarreia (14,5%), tosse (9,0%), prostração (7,27%), edema facial (5,45%), odinofagia (5,4%), artralgia (5,45%), gengivorragia (3,6%), tonturas (3,6%), petéquias em palato (3,6%), irritabilidade (3,6%), perda ponderal (1,8%) e otalgia (1,8%) (Tabela 2)

**Tabela 2** - Sinais e sintomas apresentados por pacientes pediátricos com dengue. Salvador, 2008-2009

Sinais e sintomas	Número de pacientes	Sinais e sintomas	Número de pacientes
Febre	50(90,9%)	Prostração	4(7,27%)
Exantema	32(58,0%)	Hepatomegalia	3(5,40%)
Dor abdominal	22(40,0%)	Edema Facial	3(5,40%)
Náuseas / Vômitos	22(40,0%)	Artralgia	3(5,40%)
Cefaleia	21(38,2%)	Odinofagia	3(5,40%)
Mialgia	18(32,7%)	Gengivorragia	2(3,60%)
Inapetência	16(29,0%)	Tonturas	2(3,60%)
Diarreia	08(14,5%)	Petéquias em palato	2(3,60%)
Dor Retroorbitária	08(14,5%)	Irritabilidade	2(3,60%)
Hipotensão	06(10,9%)	Otalgia	1(1,80%)
Ascite	05(09,0%)	Perda Ponderal	1(1,80%)
Tosse	05(09,0%)	-	-

Ao exame físico, apenas 3 pacientes (5,4%) apresentaram hepatomegalia. A ascite foi encontrada em 5 (9%) pacientes, e 6 (10,9%) apresentaram hipotensão.(Tabela 2)

Com relação aos exames laboratoriais, foram observadas leucopenia em 23 (41,8%) pacientes, plaquetopenia em 27 (49,0%) pacientes no primeiro exame, em 28 (50,9%) na segunda avaliação e em 15 (27,2%) casos na última mensuração. Os valores de hemoglobina permaneceram normais em 47 (85,4%) pacientes da amostra total, e somente 1(1,8%) apresentou elevação do hematócrito. Os valores de ácido láctico mostraram-se elevados em 5 (9,0%) pacientes (Tabela 3). Os valores séricos de fosfatase alcalina foram mensurados em 13 (23,6%) pacientes; desses, 4 (30,7%) casos possuíam valores elevados. Os níveis de bilirrubina total foram obtidos somente de 5

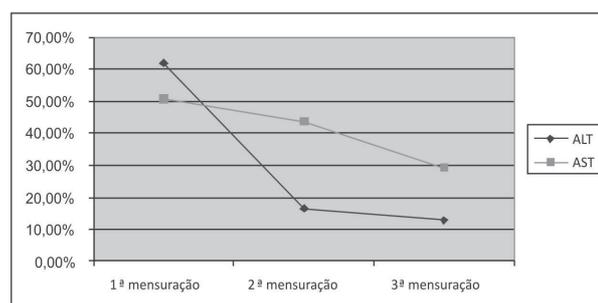
(9,0%) pacientes e, desses, 1 (20,0%) caso possuía resultado alterado, à custa da elevação de bilirrubina indireta (Tabela 3). O tempo de protrombina de 40 (72,7%) pacientes foi normal, 13 (23,6%) não possuíam valores mensurados e 2 (3,6%) tinham valores elevados. Os valores de albumina sérica foram obtidos de somente 20 (36,3%) pacientes e, desses, 13 (65%) possuíam hipoalbuminemia (Tabela 3).

**Tabela 3** - Alterações de exames laboratoriais de pacientes pediátricos com infecção pelo vírus da dengue. Salvador, 2008 – 2009

Alterações laboratoriais	Número de pacientes analisados	Porcentagem
Anemia	55	02 (03,60%)
Leucopenia	55	23 (41,80%)
Elevação de LDH sérico	55	05 (09,00%)
Elevação de FA sérico	13	04 (30,70%)
Hiperbilirrubinemia	5	01 (20,00%)
Aumento de TP	55	02 (03,60%)
Hipoalbuminemia	20	13 (65,00%)
Elevação de Hematócrito	55	01(01,80%)

Nota: LDH = desidrogenase láctica ; FA = fosfatase alcalina.

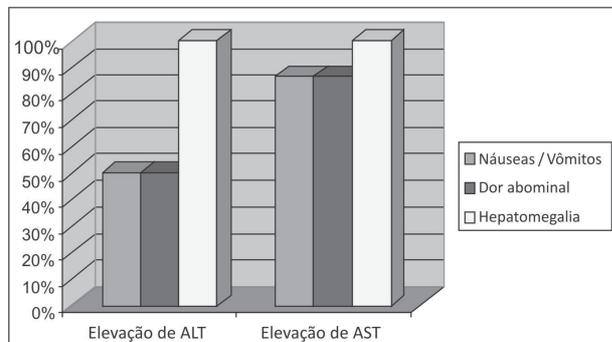
Elevações nos níveis de aminotransferases foram documentadas: de AST em 28 (50,9%) pacientes na primeira medida, em 24 (43,6%) pacientes no segundo exame, e em 16 (29%) na terceira mensuração. Os níveis de ALT mostraram-se elevados em 34 (61,8%) casos na primeira mensuração, em 9 (16,3%) casos na segunda, e 7 (12,7%) na terceira. A variação dos valores de AST foi de 25–537U/l, e a variação dos valores de ALT foi de 7–432U/l.



**Figura 1** - Variação do aumento de transaminases em pacientes pediátricos com dengue, Salvador 2008 -2009.

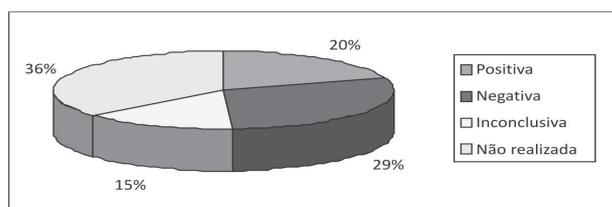
As manifestações clínicas investigadas, que poderiam estar relacionadas a alterações da função hepática foram: dor abdominal, náuseas, vômitos, icterícia e hepatomegalia. Observou-se que 19 (86,36%) das 22 crianças que queixavam de náuseas e vômitos apresentavam alteração na AST e 11 (50,0%) tinham

alteração na ALT. Dos 22 pacientes que referiam dor abdominal, 19 (86,36%) possuíam alteração de AST e 11 (50,0%) de ALT. Com relação à hepatomegalia, os 3 (100%) pacientes que a apresentaram ao exame físico tiveram alteração tanto de AST quanto de ALT. Nenhum paciente apresentou icterícia. (Figura 2).



**Figura 2** - Relação entre aumento de aminotransferases e sinais e sintomas em pacientes pediátricos com dengue, Salvador 2008–2009.

A análise da correlação entre a forma clínica e as alterações das enzimas hepáticas demonstrou que 3 (75,0%) dos 4 pacientes com diagnóstico de dengue hemorrágica tiveram ALT elevadas, e todos os 4 (100%) tiveram AST alterada. Entre os 49 indivíduos com diagnóstico de dengue clássica, 25 (51%) pacientes tiveram alteração de AST e 16 (32,6%) apresentaram ALT elevada. A prova do laço foi positiva em 11 (20%) casos, inconclusiva em 8 (15%), em 16 (29%) foram negativas e em 20 (36%) pacientes não foi realizada. (Figura 3)



**Figura 3** - Resultado da prova do laço realizada em pacientes pediátricos com dengue, Salvador 2008 -2009.

Na avaliação radiológica do tórax, foi observado derrame pleural em 11 (20,0%) casos. A ultrassonografia abdominal foi realizada em 11 (20,0%) pacientes. O resultado foi normal em 3 (27,27%) casos; discreto espessamento da vesícula biliar com esplenomegalia em 3 (27,27%); acentuado espessamento da vesícula biliar com presença de líquido na cavidade abdominal em 4 (36,36%); vesícula biliar com edema e pequena ascite em 1 (9,0%) e derrame pleural em 2 (18,18%) pacientes. (Tabela 4)

**Tabela 4** - Alterações de exames de imagens em pacientes pediátricos com infecção pelo vírus da dengue. Salvador, 2008 - 2009

Exames de imagem	Número de pacientes analisados	Percentual
<b>Radiografia de tórax</b>	55	
Normal		44(80,00%)
Derrame pleural		11 (20,00%)
<b>Ultrassonografia abdominal</b>	13	
Normal		03 (27,27%)
Espessamento da VB com EM		03 (27,27%)
Espessamento da VB com LCA		04 (36,36%)
Edema de VB com ascite		01 (09,00%)
Derramepleural		02 (18,18%)

Nota: VB = vesícula biliar; EM = esplenomegalia; LCA = líquido na cavidade abdominal.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As alterações hepáticas como hepatomegalia, icterícia, aumento das enzimas hepáticas, hepatite fulminante e encefalopatia já foram descritas tanto em casos de dengue clássico como em casos de dengue hemorrágica.<sup>21</sup> Entretanto, no Brasil, estudos descritivos de casos de dengue, que fazem referência às alterações hepáticas, são pouco frequentes, não havendo relato em pediatria .

Habitualmente, os órgãos vitais não são alvos primários da infecção pelo vírus da dengue. O envolvimento orgânico é refletido por sinais e sintomas secundários ao extravasamento plasmático em espaços serosos e às alterações da coagulação, que podem determinar choque hipovolêmico e hemorragia. Casos de choque prolongado e evidência de coagulação intravascular disseminada estão mais frequentemente associados a envolvimento de múltiplos órgãos.<sup>23</sup>

O fígado é um dos órgãos-alvo na infecção da dengue, e manifestações clínicas de disfunção hepática podem aparecer durante o curso dessa infecção, além de distúrbios mais graves que podem ser encontrados na febre da dengue hemorrágica e na síndrome do choque da dengue.<sup>23</sup> O envolvimento hepático é caracterizado por hepatite aguda, com dor em hipocôndrio direito, hepatomegalia, febre, coagulopatia, aumento dos níveis de aminotransferases e aumento de bilirrubinas. Essas manifestações ocorrem devido à resposta do hospedeiro ao agente, fato que determina alterações na perfusão de vários tecidos, na tentativa de preservar os órgãos vitais.<sup>24</sup> O fígado é privado de oxigênio, o que ocasiona lesão do parênquima, traduzida pela liberação das aminotransferases, resultando em aumento dos seus níveis no sangue periférico. Em muitos casos, o alto nível de aminotransferases demonstra o grau de lesão hepatocelular, prolongando o curso clínico da doença, embora sem relação direta com o prognóstico.<sup>25</sup>

O envolvimento hepático de grau leve foi documentado no passado, mas atualmente o

envolvimento descrito tem sido mais grave, incluindo relatos de hepatite fulminante com alto grau de mortalidade, mesmo em pacientes pediátricos. Manifestações graves podem resultar de infecções tanto primárias quanto secundárias.<sup>26</sup>

Em um estudo em Nova Deli, a hepatomegalia foi uma das características mais comuns associadas à febre da dengue, acometendo 79,0 a 100,0% dos pacientes.<sup>25</sup> Quarenta e cinco de 61 (74,0%) dos casos relatados tiveram hepatomegalia, sugerindo maior associação com as formas mais graves. Em uma série de casos descrita na Malásia, a hepatomegalia foi observada menos frequentemente na febre da dengue (21,0%) do que na febre hemorrágica da dengue (48,0%).<sup>27</sup> Neste trabalho, observou-se que 3 (5,4%) casos apresentavam hepatomegalia, sendo somente 1 (1,8%) caso associado à febre hemorrágica da dengue. As alterações de aminotransferases, por outro lado, ocorreram em 28 (49,0%) casos, sugerindo que a disfunção hepática com aumento dos níveis de enzimas séricas é uma característica comum de uma crise aguda de infecção por dengue com ou sem hepatomegalia. O médico que atende esses pacientes deve estar atento para esse aspecto do acometimento hepático.

O surgimento de icterícia em casos de febre da dengue, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue tem caráter multifatorial.<sup>13</sup> As condições mais comumente associadas, nesses casos, são representadas pelo choque prolongado com acidose metabólica e pela coagulação intravascular disseminada grave, que determinam hipóxia ou isquemia e resultam em disfunção hepática. A icterícia foi relatada em 15,0-62,0% dos casos de infecção pela dengue por alguns autores; ocorreu em 15 (25,0%) pacientes em um estudo na Índia.<sup>27</sup> Nos casos analisados neste estudo, em Salvador, não foi observada icterícia na série de pacientes pediátricos. A alteração de função hepática tem sido descrita sobretudo na síndrome do choque da dengue e na febre da dengue hemorrágica, no estudo em Nova Deli. De forma semelhante, em nosso estudo, porém sem valor estatístico, a elevação de enzimas hepáticas ocorreu em todos os pacientes diagnosticados com síndrome do choque da dengue, enquanto que a alteração de função hepática foi documentada em 51,0% dos pacientes diagnosticados com febre clássica da dengue.

As manifestações clínicas relacionadas à alteração na função hepática, como hepatomegalia, dor abdominal, náuseas e vômitos estavam presentes, na sua grande maioria, em pacientes com dosagens elevadas de aminotransferases. Já em um estudo no Mato Grosso do Sul, realizado em 2006, não foram encontradas diferenças significativas clínicas entre os pacientes que apresentavam enzimas alteradas (ALT e AST) e aqueles que as apresentavam dentro da normalidade.<sup>11</sup>

Entre os sinais e sintomas investigados no Mato Grosso do Sul, aquele que apresentou tendência a associar-se com aumento de AST foi a dor abdominal, que ocorreu em 12,5% dos pacientes com AST normal e em 54,5% dos pacientes com AST alterada ( $p=0,08$ ).<sup>11</sup>

Neste estudo, a dor abdominal e os sintomas de náuseas e vômitos foram os que mais se relacionaram com a alteração de enzimas hepáticas; ambos ocorreram em 67,85% dos pacientes com elevação da AST. Na avaliação geral dos pacientes internados por dengue, no Mato Grosso do Sul, foram observados 90,0% (37/41) de casos com queixa de náuseas e (ou) vômitos. Com relação à dor abdominal, 46,3% (19/41) dos pacientes relataram esse sintoma.<sup>11</sup> Num estudo com 77 crianças com dengue clássico, durante a epidemia de 1997 em Cuba, foram identificados 14 (18,1%) pacientes que apresentavam dor abdominal.<sup>27</sup> Na mesma epidemia, outro estudo com 37 pacientes adultos com hepatite reativa pela dengue descreveu que 45,9% apresentavam dor em hipocôndrio direito, e Cortiñas e cols. (1999), em 200 pacientes com dengue hemorrágica, encontraram 152 (76%) deles com dor abdominal. Neste estudo, em Salvador, 22 (40,0%) dos pacientes apresentaram tanto náuseas e (ou) vômitos como dor abdominal.

Os níveis de fosfatase alcalina sérica também mostraram uma tendência similar aos estudos realizados na Índia<sup>13</sup>; essas enzimas se elevaram mesmo na ausência de hepatomegalia. Foi observado também que os 4 (7,27%) pacientes com elevação de fosfatase alcalina tiveram diagnóstico de febre clássica da dengue. A dengue é normalmente associada com moderado aumento de aminotransferases e menos frequentemente está relacionada a um quadro clínico típico de hepatite aguda. Em todos os casos estudados, a infecção pela dengue foi autolimitada, e não ocorreu, em nenhum caso, insuficiência hepática. O vírus da dengue pode provocar lesão direta no parênquima hepático, em graus variados, desde discretas elevações de aminotransferases até valores 30 vezes maiores do que os valores normais de referência. Portanto, os marcadores AST e ALT para avaliação e gravidade de dano hepático são de grande relevância. Na dengue clássica complicada, na febre hemorrágica da dengue e na síndrome do choque da dengue, a deficiência concomitante dos fatores de coagulação e a presença de trombocitopenia devem ser considerados fatores que tendem a agravar a situação hemorrágica e são de mau prognóstico.<sup>13</sup>

A elevada porcentagem de casos com alterações nas enzimas hepáticas encontradas neste estudo revela a importância da avaliação hepática sistemática nos pacientes com dengue clássico e dengue hemorrágica. Apesar de este estudo apresentar resultados similares a outros realizados anteriormente, ele possui algumas limitações, visto ser um estudo descritivo de série de

casos com um número amostral pequeno, refletindo apenas a realidade da população estudada. Mas ele chama a atenção para o envolvimento hepático frequente nessa infecção, que, na maioria das vezes, é discreta e pode eventualmente ser bastante grave. Portanto, nas áreas endêmicas, a hepatite pelo vírus da dengue também deve fazer parte do diagnóstico diferencial. Por outro lado, ressalta-se ser o primeiro estudo brasileiro que avalia o envolvimento hepático em crianças com dengue.

Há muito ainda para se compreender sobre a infecção pelo vírus da dengue, principalmente as relações entre esse vírus e a patogenicidade hepática, e sobretudo sua ação em pacientes previamente portadores de outras hepatopatias crônicas ou até de infecções associadas com vírus hepatotrópicos.<sup>13</sup> Deve-se também atentar para o uso de drogas hepatotóxicas, que têm o potencial de agravar o dano hepático em alguns casos da dengue. Assim, outros estudos devem ser realizados visando a esclarecer tais questionamentos, e os médicos dos serviços de pronto atendimento devem estar alertas para essa condição e para as possibilidades de envolvimento hepático e para a existência de casos com maior risco de gravidade.

#### REFERÊNCIAS

- 1 WAHID, S.F.S.A. et al. A comparison of the pattern of liver involvement in Dengue hemorrhagic fever with classic Dengue fever. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**, Bangkok, v.31, n.2, p.259-263, 2000.
- 2 SOUZA, L.J. **Dengue: diagnóstico, tratamento e prevenção**. Rio de Janeiro: Rúbio, 2007.
- 3 BOLETIM ELETRÔNICO EPIDEMIOLÓGICO. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde, ano 8, n.5, jul. 2008. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Boletim\\_05\\_2008.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Boletim_05_2008.pdf)> Acesso em: 12 out. 2009.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Análise de situação e tendências - 2010**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_dengue\\_se17\\_final16\\_07.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_se17_final16_07.pdf)> Acesso em: 12 out. 2009.
- 5 BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO : Situação epidemiológica da dengue em 2008. Salvador: Secretaria da Saúde, ano 1, n.5, maio 2008.
- 6 SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **SVS/MS divulga balanço da dengue em 2010 que revela aumento de 80% no número de casos**. São Paulo, 2010. Disponível em: <[http://www.infectologia.org.br/default.asp?site\\_Acao=mostraPagina&paginaId=134&mNoti\\_Acao=mostraNoticia&NoticiaId=16345](http://www.infectologia.org.br/default.asp?site_Acao=mostraPagina&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia&NoticiaId=16345)> Acesso em: maio 2010
- 7 SOUZA, L.J. et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with Dengue fever: analysis of 1,585 cases. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v.8, n.2, Apr. 2004 8 MARIANNEAU, P. et al. Infection of primary cultures of human Kupffer cells by Dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. **J. Virol.**, Washington, DC, v.73, n.6, p.5201-5206, jun. 1999.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília, DF, 2005.
- 10 WIWANITKIT,V. Liver dysfunction in Dengue infection: a analysis of the previously published Thai cases. **J. Ayub Med. Coll. Abbottabad**, Abbottabad , v.19, n.1, p.10- 12, 2007.
- 11 UEHARA, P.M. et al. Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara? **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.39, n.6, dez. 2006.
- 12 SERUFO, J.C. et al. Dengue: uma nova abordagem. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.33, n.5, out. 2000 .
- 13 ANAND, V.K. et al. Hepatic dysfunction in childhood Dengue infection. **J. Trop. Pediatr.**, London, v.46, p.40-43, 2000.
- 14 BUJANDA, L. et al. Cytomegalovirus hepatitis and myopericarditis. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v.13, n.4, p.647-648, Jan. 2007.
- 15 CODES, L. et al. Frequência e implicações dos auto-anticorpos em hepatites agudas virais. **R. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.35, n.5, out. 2002.
- 16 NOGUEIRA, S.A. Dengue: artigo de revisão. **R. Pediatr. SOPERJ**, Rio de Janeiro, v.2, n.1, p.22-28, 2001.
- 17 SOUZA, L.J et al. Acute hepatitis due to Dengue virus in a chronic hepatitis patient. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v.12, n.5, Oct. 2008.
- 18 BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estud. Av.**, São Paulo, v.22, n.64, p.53-72, 2008.
- 19 GUZMÁN, M.G.; KOURI, G. Dengue: an update. **Lancet Infect. Dis.**, New York, v.2, p.33-34, Jan. 2002.
- 20 TSAI, T.F.; VAUGHN, D.W.; SOLOMON, T. Flaviviruses : yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 6<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2005. chapt.149.
- 21 BIO-RAD introduces diagnostic kit for Dengue fever. **PharmaAsia**, Oct. 2006. Disponível em: <<http://www.pharmaasia.com/article-5850-bioradintroducesdiagnostickitfordenguefever-Asia.html>> Acesso em: maio 2010
- 22 DENGUEDUO. Bioeasy, 2009. Disponível em: <<http://www.bioeasy.com.br/site/produto.php?n=105>> Acesso em: 2 jun. 2010.
- 23 NIMMANNITYAI, S.; THISYOKOM, V.; HEMSRICHART, V. Dengue haemorrhagic fever with unusual manifestation. **Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health**, Bangkok, v.18, p.398-406, 1987.
- 24 SOUZA, L.J. et al. Hepatitis in Dengue shock syndrome. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v.6, p.322-327, Dec. 2002.
- 25 SOUZA, L.J. et al. The impact of Dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. **Braz. J. Infect. Dis.**, Salvador, v.11, n.4, Aug. 2007 .
- 26 SRIVASTAVA, V.K. et al. An epidemic of Dengue haemorrhagic fever and Dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. **Ann. Trop. Paediatr.**, London, v.10, p.329-334, 1990.
- 27 CABALLERO, M.E.V.; PORTUONDO, T.M.A.; SERRANO, H.P. Características clínicas de la fiebre de dengue en niños durante el brote epidémico en Santiago de Cuba. **R. Cuba. Med. Trop.**, La Habana, v.53, p.20-23, 2001.
- 28 CORTIÑAS, M.G. et al. Dengue hemorrágico: estudo clínico de 200 pacientes. **R. Cuba. Med.**, La Habana, v.38, p.13-18, 1999.