

ARTÍCULO DE REVISIÓN/ARTIGO DE REVISÃO

Primeiro Painel de Atualização em Dengue

First Panel on Dengue Fever Update

Artur Timerman¹
Estevão Portela Nunes²
José Luiz de Andrade Neto³
Kleber Giovanni Luz⁴
Ricardo Leite Hayden⁵

¹Infectologista, Mestre em Infectologia pela USP, Médico Assistente do Serviço de Infectologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.

²Infectologista, Médico Pesquisador da Fundação Instituto Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Infectologista, Professor de Infectologia da PUC Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

⁴Infectologista, Doutor em Infectologia pela USP; Médico da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

⁵Infectologista do Hospital Ana Costa, Santos, SP, Brasil.

Rev Panam Infectol 2009;11(1):44-51

O Primeiro Painel de Atualização sobre Dengue foi realizado no Rio de Janeiro, RJ e patrocinado pela Johnson & Johnson.

Recibido en 20/1/2008.

Aceptado para publicación en 17/2/2009.

Resumo

Dengue é doença que merece a atenção redobrada de toda a sociedade brasileira. Tendo em vista os preocupantes dados relativos à epidemia de 2008, que causou sérios danos e óbitos à população de vários Estados do Brasil, em especial ao Rio de Janeiro, foram reunidos médicos especialistas para avaliar as informações técnicas da doença, na forma de um Painel de Atualização sobre Dengue. Realizado de 27 a 28 de junho de 2008, na capital fluminense, o evento foi iniciativa da Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro (SIERJ) e contou com apoio educacional de Tylenol®.

Palavras-chave: Dengue, febre hemorrágica da dengue, tratamento da dengue, epidemiologia da dengue, aspectos clínicos da dengue.

Abstract

Dengue fever represents a serious health problem for Brazilian society, requiring special attention regarding his epidemiological, clinical and therapeutic aspects. Taking in account the huge numbers from the epidemic in 2008, which lead to serious hazards to several Brazilian states in terms of morbidity and mortality, specially at Rio de Janeiro state, it was promoted a meeting at Rio de Janeiro with infectious diseases specialists in order to evaluate technical informations concerning epidemiological, clinical and therapeutic aspects of the disease. This was the First Panel on Dengue: An Update. It was held from 27 to 28 de June, 2008, at state capital of Rio de Janeiro. It was an initiative from Rio de Janeiro section from Brazilian Society of Infectious Diseases (SIERJ), with unrestricted educational grant from Tylenol®.

Key words: Dengue fever, hemorrhagic dengue fever, treatment, epidemiology, clinical aspects.

Características gerais do vírus

- É um **arbovírus**.
- Transmitido por mosquitos *Aedes aegypti* e *albopictus*.
- Pertencente à família *Flaviviridae*/gênero *Flavivirus*.
- Composto de **RNA** de filamento único.
- Possui 4 sorotipos (**Den – 1, 2, 3 e 4**).

Cada sorotipo proporciona imunidade permanente es-

pecífica e imunidade cruzada por curto prazo, desaparecendo em média após seis meses.

O vírus da dengue possui estrutura antigênica com capsídeo proteico de simetria icosaédrica, contendo envelope lipídico associado às proteínas de membrana e espículas de glicoproteínas.

O genoma viral codifica três proteínas estruturais: proteína do capsídeo (C), proteínas de envelope (E), pré-M, precursora da proteína de membrana (M). O genoma tem também sete proteínas não-estruturais de função indefinida.⁽¹⁾

Todos os sorotipos podem acarretar doenças graves e fatais.

Dengue – Aspectos epidemiológicos

Dengue é a mais importante doença viral transmitida por *artrópode* de relevância em Saúde Pública. A magnitude do problema pode ser ressaltada quando se comparam os números relatados na década de 50 com dados mais atuais: enquanto àquela época se relatavam casos de dengue em somente nove países, atualmente a distribuição geográfica inclui mais de 100 países em todo o mundo. Muitos desses países não relataram dengue por mais de 20 anos, sendo que em muitos não se reconhecia história prévia da doença. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 2,5 bilhões de pessoas se encontram sob risco de infecção pelo vírus da dengue.⁽²⁾

O vetor foi descrito cientificamente pela primeira vez em 1762, quando foi denominado *Culex aegypti*. O *Aedes aegypti* é originário do Egito (daí sua denominação), tendo porém se espalhado pelo mundo pelo oeste da África para

a Ásia; os mosquitos chegaram ao Novo Mundo entre os séculos XV e XVI, advindos da costa leste da África. Isso porque nesse período houve intenso tráfico negreiro, o que permitiu aos mosquitos se beneficiarem dos navios para chegar a outros lugares. Alternativamente, o mosquito também colonizou Portugal e Espanha antes de chegar às Américas.⁽²⁾

A dengue na atualidade

Hoje em dia essa locomoção se dá através dos aeroportos, em escala continental e, em escala local, através de caminhões, carros, ônibus, metrô e elevadores, dentre outros. Além desse mecanismo de locomoção artificial que o mosquito faz, ele ainda tem capacidade de voo bastante expressiva, podendo atingir, em 24 horas, distâncias de até 8 quilômetros.⁽³⁾

Na maioria dos mosquitos, só a fêmea se alimenta de sangue e pode colocar de 30 a 50 ovos para expandir sua presença. Para que isso ocorra, algumas espécies precisam estar próximas ao homem. São as chamadas espécies anautógenas, nas quais a fêmea necessita de sangue para colocar seus ovos.

Como podemos fazer para evitar a procriação dos mosquitos, procedimento mais efetivo em termos de cuidados preventivos contra a dengue?

Além da busca ativa de criadouros do mosquito em locais onde se possa acumular água limpa, hoje em dia o que se faz, embora ainda não no Brasil, é criar armadilhas com as mesmas substâncias presentes que os mosquitos são capazes de identificar no homem. Desse modo eles seriam atraídos para tais armadilhas, ao invés de localizar o homem. As novas pesquisas são essenciais porque as grandes ferramentas de controle, que foram os inseticidas utilizados desde a década de 40, não funcionam mais, já que os mosquitos criaram resistência. O que se busca são ferramentas para o desenvolvimento de novas fórmulas combinando vários inseticidas. Não há um meio de prevenção efetiva.

Existem novas tentativas, principalmente com a descoberta do genoma desses insetos. São feitas análises moleculares para silenciar determinados genes e, eventualmente, se for possível, pretende-se liberar mosquitos transgênicos, sem os genes localizadores, o que ainda é uma questão muito difícil, levando-se em conta que não sabemos qual a resistência desses novos mosquitos ao ambiente, entre outros problemas.

Há também inseticidas químicos alternativos

O mosquito *Aedes aegypti*

- O mais comum vetor epidêmico da dengue no mundo é o mosquito *Aedes aegypti*. Ele pode ser identificado pelas faixas brancas ou padrões característicos em suas patas e tórax.



Fonte: Arquivo de Diapositivos dos CDCs (Centros de Controles de Doenças): Divisão de Doenças Infecciosas Transmitidas por Vetores. Último Acesso em 22 de janeiro de 2009.

seu transcurso se isolaram vírus dos sorotipos 2 e 3.⁽⁶⁾

Durante a década de 1980, a magnitude do problema da dengue nas Américas aumentou consideravelmente, caracterizando-se por expressiva propagação geográfica da atividade infecciosa na região.

Em 1982 observou-se no norte do Brasil epidemia causada pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986 observou-se relevante epidemia causada pelo sorotipo 1 no Rio de Janeiro, que posteriormente se propagou a outros Estados brasileiros.

Após a introdução do DENV2 em 1990 no Rio de Janeiro, foi observado ao final dessa década um surto de febre hemorrágica da dengue, com 274 casos e 8 óbitos.

No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS-MS) registrou em 2008 até o mês de abril um total de 230.829 casos suspeitos de dengue; houve também relato de 1.069 casos confirmados de febre hemorrágica da dengue com 77 óbitos, resultando em taxa de letalidade por FHD de 7,2%, acima portanto da média relatada pela OMS a nível mundial.⁽⁸⁾

Foram também notificados 3.298 casos de dengue com complicação, com 53 óbitos; Neste período, foram notificados 27.966 casos de dengue a menos que no mesmo período de 2007, com redução de 10,8%. Houve aumento de casos nas regiões Norte (49,34%), Nordeste (30,54%) e Sudeste (19,82%) e redução nas regiões Sul (72,6%) e Centro-Oeste (71,72 %).⁽⁸⁾

O monitoramento da circulação viral demonstra que o sorotipo DENV 3 continua predominando no país, representando 66% das amostras isoladas. Entretanto, observa-se também percentual crescente de isolamentos do sorotipo DENV 2 (31%), sendo esse o sorotipo predominante nos Estados do Ceará (89%), Rio de Janeiro (69%) e São Paulo (60%). O sorotipo DENV 1 foi isolado em, somente, 2% das amostras.⁽⁸⁾

Em abril de 2008 houve relato de isolamento de 3 casos de vírus do sorotipo 4 em amostras coletadas em 2006 no município de Manaus, Amazonas. O Ministério da Saúde não reconheceu tal fato, através de nota técnica divulgada em março de 2008.⁽⁹⁾

O Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) caracteriza as áreas do país de acordo com a taxa de incidência:

- Áreas de baixa incidência: regiões, Estados ou municípios com taxa de incidência menor que 100 casos por 100.000 habitantes;

- Áreas de média incidência: regiões, Estados

ou municípios com taxa de incidência entre 100 e 300 casos por 100.000 habitantes;

- Áreas de alta incidência: regiões, Estados ou municípios com taxa de incidência maior que 300 casos por 100.000 habitantes.

A análise das taxas de incidências por região demonstra média incidência nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste, ao passo que na Região Sul se caracteriza baixa incidência.

O Estado do Rio de Janeiro notificou em 2008, até abril, 85.511 casos suspeitos de dengue, o que corresponde a 37% dos casos notificados no Brasil. Foram confirmados 686 casos de FHD, com 44 óbitos (6,4%).

Ciclo biológico

1) O vírus é transmitido para o homem pela saliva do mosquito.

2) O vírus se multiplica em órgãos-alvo, infectando as células brancas do sangue (mononucleares) e também os tecidos linfáticos, de onde acaba por ser liberado para a corrente circulatória.

Um outro mosquito, após picar indivíduo que apresenta o vírus na corrente sanguínea, ingere o sangue com o vírus, que se multiplica no intestino médio e outros órgãos, tanto do sistema digestório como fora deste, acabando por infectar as glândulas salivares, onde também se replica.⁽¹⁰⁾

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas podem ser agrupadas em:⁽¹¹⁾

- 1) Febre inespecífica
- 2) Febre clássica da dengue (ou dengue clássica)
 - a. Sem manifestações hemorrágicas.
 - b. Com manifestações hemorrágicas.
- 3) Febre hemorrágica da dengue (FHD)
- 4) Síndrome do choque da dengue (SCD)

Dengue clássica

Caracteriza-se por quadro no qual avultam febre, cefaleia, dor retroocular, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, exantema seguido evolutivamente por pruridos e outras alterações.

Febre hemorrágica da dengue (FHD)

Tem característica toda própria, surgindo no transcurso evolutivo da dengue clássica, geralmente em período de defervescência, em geral após três a quatro dias de doença. Caracteriza-se por hemorragias na pele, petéquias, púrpuras, equimoses, sangramento gengival, nasal e às vezes do tubo digestivo, com aparecimento de

hematêmese, melena, hematúria e metrorragia em mulheres. Há também o surgimento de derrames intracavitários e micro-hemorragias em órgãos internos, como miocárdio, SNC, fígado, baço, etc.⁽¹¹⁾

Em crianças com menos de 10 anos, chama a atenção linfadenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia; em recém-nascidos e crianças mais novas destacam-se irritabilidade, febre persistente e exantemas.

Existem fatores de risco para o desenvolvimento da dengue hemorrágica:

- 1) Cepas e características do vírus.
- 2) Anticorpos antidengue preexistentes.⁽²⁾
 - a. Infecções anteriores (pregressa).
 - b. Anticorpos maternos em recém-nascidos.
- 3) Genética dos hospedeiros (populações expostas e variações populacionais e raciais).
- 4) Faixa etária do paciente.
- 5) Risco maior em infecções sequenciais.
- 6) Transmissão hiperendêmica, risco maior em locais com dois ou mais sorotipos circulantes.
- 7) O risco de FHD é maior para DEN – 2 → DEN – 3 → DEN – 4 → DEN – 1.

A dengue hemorrágica pode ser acompanhada de hepatoesplenomegalia, dor nos hipocôndrios direito e esquerdo, dor abdominal difusa, desconforto epigástrico, hemoconcentração (hematócrito elevado > 20% em relação aos valores basais) e plaquetopenia.⁽¹¹⁾

Evidenciam-se também hipoalbuminemia e hiponatremia. Uma evolução grave desses casos é para Síndrome do Choque da Dengue, entidade clínica bem mais séria e grave, que precisa ser atendida exemplarmente, sob risco de o paciente ir a óbito.

Fatores que sugerem a necessidade de Internação Hospitalar:⁽¹¹⁾

- 1) Sangramento.
- 2) Hipotensão ou pulso filiforme.
- 3) Pulso fraco e rápido.
- 4) Dificuldade para hidratação oral (desidratação).
- 5) Diminuição de volume urinário.
- 6) Extremidades frias ou cianóticas.
- 7) Dores abdominais agudas.
- 8) Letargia.
- 9) Cansaço.
- 10) Hepatomegalia.
- 11) Derrames cavitários.

Aspectos laboratoriais da dengue

Diante de um caso suspeito de dengue o médico deverá, sempre que possível, proceder

à avaliação complementar para melhor estadiamento do paciente. Esta ação complementar deverá sempre ser precedida por uma completa revisão clínico-epidemiológica do caso. Sempre deve lembrar que nos casos em que a epidemiologia não for indicativa de dengue, ou seja, em momentos de silêncio epidemiológico, deverão ser discutidas outras possibilidades etiológicas do caso, tais como malária, leptospirose, febre tifoide, meningococemia e outras doenças virais.

Outro aspecto importante é que diante de uma epidemia com grande número de atendimentos, os exames complementares poderão ser realizados antes mesmo do atendimento médico. É importante lembrar que em algumas regiões do Brasil há ausência ou carência importante de médicos disponíveis para atuar durante surtos epidêmicos da doença. A avaliação laboratorial deve ser abordada em quatro situações, descritas a seguir:

1. período interepidêmico.
2. período epidêmico.
3. caso sem manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas.
4. caso com manifestações hemorrágicas espontâneas ou induzidas.

No período interepidêmico não há ocorrência de casos ou ocorrem em números muito reduzidos, sendo algumas vezes casos importados. Nesse momento não é comum a ocorrência de casos graves ou da febre hemorrágica da dengue. Devido à baixa demanda, a equipe de saúde em geral dispõe de tempo adequado para avaliar os casos.

Nessas ocasiões, a preocupação se direciona no sentido da confirmação dos casos e detecção da possível introdução de um novo sorotipo na comunidade. Assim, sempre que um caso suspeito for atendido, além dos aspectos a serem observados nos itens 3 e 4, a coleta de sangue total deverá ser obrigatoriamente realizada, com o objetivo de realizar o isolamento viral. Essa coleta deverá ser realizada até o quinto dia de doença, em especial até o terceiro, momento em que se acredita ser mais expressiva a viremia.

É importante que seja coletada uma amostra de soro para realização da pesquisa de anticorpos antivírus da dengue. Pode-se coletar uma amostra no momento do primeiro atendimento e uma segunda após o décimo dia de doença, para que se observe viragem sorológica ou aumento significativo nos títulos de anticorpos. Na grande maioria dos casos, em virtude da recuperação clínica do paciente, há dificuldade em se realizar esta segunda coleta.

Para que se consiga isolar o vírus da dengue,

a coleta da amostra deverá respeitar alguns critérios. Deve sempre ser coletado sangue total; a amostra deverá ser colocada o mais breve possível em local resfriado, de preferência em freezer a -70°C (em congelador se não houver disponibilidade de freezer). Na primeira oportunidade a amostra deverá ser enviada a um laboratório de referência.

A interpretação dos resultados da pesquisa de anticorpos antivírus da dengue é complexa. Em primeiro lugar, o quadro clínico da dengue é peculiar em termos de capacidade de mimetizar quadros clínicos quando acarretada por um mesmo tipo de vírus em momentos diferentes. Dessa forma, a detecção de imunoglobulinas do tipo IgG e IgM poderá ser prejudicada, seja pela precocidade da coleta, seja pelo novo episódio de dengue. Há ainda testes que detectam proteínas virais circulantes. Embora se dê muita importância à sorologia, a grande pergunta a ser respondida pelo clínico ou pediatra que atende o paciente é se aquele indivíduo tem dengue hemorrágica ou não. Acreditamos que a sorologia tenha papel epidemiológico fundamental, mas secundário na condução de um caso clínico de um determinado paciente.

Um resultado de IgM reativa em paciente com quadro clínico compatível com dengue deve ser tomado como prova de que realmente aquele indivíduo teve dengue recentemente. Já a IgM não reativa em um paciente com clínica e epidemiologia compatíveis com dengue pode ser explicada por ter sido sua coleta muito precoce e uma nova amostra deverá ser coletada. Entretanto, se a coleta tiver sido realizada após o décimo dia do início da doença, isso poderá ser interpretado como não infecção pelo vírus da dengue, em especial se acompanhada de IgG não reativa.

Deve-se lembrar que em um segundo episódio de infecção pelo vírus da dengue o paciente poderá não produzir anticorpos da classe IgM ou produzi-los em uma quantidade não detectável pelos métodos habituais. Nestes casos, em especial, em se tratando de um caso suspeito de febre hemorrágica da dengue, a pesquisa de anticorpos pela técnica da inibição de hemaglutinação deverá ser realizada. Esse teste, por ser quantitativo, tem a capacidade de identificar uma segunda infecção pelo vírus da dengue. Assim sendo, títulos acima de 1:1280, ainda que com IgM pelo MAC-Elisa não reativos, deverão ser interpretados como um segundo episódio confirmado.

Uma vez infectado pelo vírus da dengue, o indivíduo produzirá anticorpos da classe IgG,



Fonte: Arquivo de Diapositivos dos CDCs (Centros de Controles de Doenças); Divisão de Doenças Infecciosas Transmitidas por Vetores. Último Acesso em 22 de janeiro de 2009.

detectáveis após o décimo dia de doença. Esse anticorpo permanecerá por um longo período presente no soro. Desta forma, testes apenas qualitativos ou pelo método de Elisa serão incapazes de identificar um segundo episódio da doença, servindo apenas quando não reativos, para que seja afastada a dengue como causa daquela doença febril. A grande utilidade desta imunoglobulina será quando houver viragem sorológica, ou seja, o indivíduo tinha uma IgG não reativa durante o curso febril da doença e apresenta na convalescença uma reatividade. Por princípio, testes de Elisa com resultados quantitativos não devem ser tomados como viragem sorológica, ainda que tenha havido elevação dos níveis encontrados.

É sabido que, durante epidemias de dengue, podem ocorrer associações de morbidades. Nesse caso, um teste reativo para dengue pode impedir o reconhecimento de casos graves de outras febres hemorrágicas.

Febre hemorrágica da dengue

Assim, os exames sorológicos deverão sempre estar a serviço da clínica e da epidemiologia, e não deverão ser a resposta ao deficiente funcionamento do serviço de saúde, pois como já comentado, “a grande dúvida é saber se se trata de dengue hemorrágica ou não”, e a isto tanto a sorologia como o teste rápido não podem responder.

Durante um período epidêmico os casos poderão, em não se tratando de formas hemorrágicas, ser confirmados por meio de vínculo clínico epidemiológico. Assim, a pesquisa de anticorpos deverá ser destinada àqueles com suspeita de

febre hemorrágica da dengue associada a formas graves ou ser aplicado a apenas 10% do total de casos atendidos.

Diante de um caso suspeito de FHD, independentemente do tempo de duração da doença, uma amostra de sangue deverá necessariamente ser coletada, para confirmação diagnóstica, no primeiro atendimento. Outra amostra deverá ser coletada na convalescença do caso. Amostra de sangue para isolamento viral deverá ser necessariamente coletada também no primeiro atendimento de um caso suspeito de FHD, independentemente do tempo de duração da doença, visto que se espera que estes pacientes tenham uma viremia mais elevada e duradoura.

A prova do laço

O primeiro exame a ser realizado é a prova do laço. Esta prova é de fácil execução e interpretação, pois qualquer profissional de saúde bem treinado poderá realizá-la. Além disso, poderá ter sua leitura confirmada por um outro profissional mais experiente, visto que a hemorragia permanecerá por algum tempo. Esta prova tem a capacidade de identificar normalidade ou anormalidades hemodinâmicas, identificar entre os que não têm fenômenos hemorrágicos espontâneos dos que têm tendências hemorrágicas, portanto criar uma linha de prioridade de atendimento entre tantos indivíduos que procuram assistência médica por estarem agudamente febris. Na verdade, trata-se de um exame incômodo, porém seus benefícios superam sua inconveniência para o paciente.

A prova do laço deverá sempre ser realizada utilizando-se o esfigmomanômetro adequado ao diâmetro e tamanho do braço do paciente. Esse é um cuidado especial que deverá ser adotado principalmente nas crianças. Uma vez verificada a pressão arterial sistólica e diastólica, estas deverão ter seus valores somados e divididos por dois. O manguito deverá então ser inflado até esse valor médio e aí mantido pelo tempo mínimo de três minutos nas crianças e de cinco minutos nos adultos. Uma área equivalente a cerca de 2,5 cm² deverá ser delimitada à caneta. Deve-se observar durante a realização da prova o surgimento de petéquias nesta área delimitada. A prova do laço será considerada positiva se surgirem 10 ou mais petéquias nas crianças e 20 ou mais nos adultos.

Tratamento sintomático da dengue

É importante frisar que a fase febril dos primeiros três dias de evolução da doença não é o

momento de maior gravidade, uma vez que as complicações costumam aparecer na transição para a fase afebril. Portanto, neste momento o objetivo com a utilização de analgésicos e anti-térmicos é gerar conforto e reduzir a inapetência, para que possa haver adequada ingestão hídrica. O efeito analgésico destas medicações, de fato, é em geral suficiente para a melhoria do bem-estar, sendo muitas vezes desnecessário e pouco realístico o alvo de reduzir a temperatura corporal para abaixo de 38°C. Os pacientes devem ser orientados e tranquilizados nesta primeira fase sobre o baixo risco de complicações associadas à elevação da temperatura.

A medicação de escolha mais utilizada é o paracetamol, pela reduzida interferência na cascata de coagulação. Embora a elevação das aminotransferases seja frequente na evolução da doença, não parece haver risco aumentado na utilização de paracetamol nesta população, uma vez que a hepatotoxicidade deste medicamento é dose-dependente, seu uso parece seguro mesmo em hepatopatas e a hepatite fulminante é uma complicação rara na dengue.

A utilização do AAS é contraindicada devido à forte associação com a redução da adesão plaquetária, o que pode aumentar o risco de complicações hemorrágicas da doença. De fato, pacientes que fazem uso de AAS por outras indicações devem conversar com seus médicos sobre o risco-benefício de se manter esta medicação em época de epidemia e sobre a possibilidade de interrompê-la caso apresentem quadro clínico compatível com dengue.

A utilização de outros anti-inflamatórios, dentre eles o ibuprofeno, é também considerada contraindicada por alguns autores, pelo risco potencial de aumento de sangramento, principalmente do trato gastrointestinal.

Há pouca informação descrita na literatura médica sobre os efeitos da dipirona, antitérmico amplamente utilizado em nosso meio. Isto se deve ao fato de que, em muitos países, este medicamento foi banido devido ao risco de agranulocitose. Este risco, porém, é baixo na população em geral, e o fenômeno imunomediado não parece acontecer com maior frequência na presença de neutropenia. Um estudo pequeno, prospectivo, no entanto, envolvendo 103 pacientes com dengue, identificou um risco maior de progressão para complicações hemorrágicas e uma redução significativamente maior do número de plaquetas. Até que outros dados estejam disponíveis, este produto deve ser utilizado com cautela apenas

nos casos em que os sintomas de desconforto permanecem expressivos a despeito da utilização de paracetamol em dose plena.

Os métodos físicos, como banhos frios ou compressas geladas, devem ser utilizados com cautela, pelo desconforto físico e pelos riscos de hipotermia.

É importante também orientar que a transição para hipotermia ao redor do 4º dia, ao invés de ser sinal da resolução do processo, pode sinalizar o início das complicações associadas à febre hemorrágica, principalmente se associada a extremidades frias e redução do volume urinário.

Vacina da dengue

Não há disponibilidade atualmente de vacina licenciada contra a dengue.

Conceitualmente deve-se enfatizar que uma vacina eficaz deve obrigatoriamente ser tetravalente (lembrando-se que a existência de anticorpos heterotípicos contra a dengue representa fator de risco para o desenvolvimento de FHD).

Atualmente estão em andamento pesquisas utilizando-se vacina tetravalente com vírus atenuados (Tailândia).⁽¹²⁾

Referências

1. Kuhn RJ, Zhang W, Rossmann MG, et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and cell fusion. *Cell* 2002;108:717-725.
2. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenic cascade. *Rev Infect Dis* 1989;11:Suppl 4:S830-S839.
3. Forattini OP. *Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia v.2*. EDUSP São Paulo, 2002.
4. Holmes EC, Bartley LM, Garnet GP. The emergence of dengue past, present and future In: Krause RM, editor. *Emerging Infectors*; London: Academic Press; 1998. p. 301-25.
5. Pan American Health Organization. 2005: Number of reported cases of dengue & dengue hemorrhagic fever (DHF), Region of the Americas (by country and subregion). Available at: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/dengue-cases-2005.htm>.
6. Bulletin of the World Health Organization : vol. 85 no.10 Geneva Oct. 2007.
7. DJ Burke et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:172-180.
8. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_dengue_mai2008.pdf. Informe epidemiológico da dengue. Janeiro a abril de 2008.
9. Figueiredo RMP, Naveca FG, Bastos MS et al. Dengue virus type 4, Manaus, Brazil. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2008 Apr [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/14/4/667.htm>.
10. Gubler DJ, Suharyono W, Tan R, Abidin M, Sie A. Viraemia in patients with naturally acquired dengue infection. *Bull World Health Organ.* 1981;59:623-630.
11. Martinez TE. Dengue: Aspectos Clínicos *Salud Pública Mex* 1995;31(suppl.):29-44.
12. Edelman R. Dengue vaccines: approach to the finish line. *Clin Infect Dis* 2007;45:Suppl 1:S56-S60.
13. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever: history and current status. In: Novartis Foundation. *New treatment strategies for dengue and other flaviviral diseases*. Chichester, United Kingdom: John Wiley, 2006:3-22.

Correspondência:

Dr. Artur Timerman

*Rua Dr. Oscar Monteiro de Barros, 333 - apto 31 - CEP 05641-010 - São Paulo - SP - Brasil.
e-mail: artur.timerman@globo.com*