



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**DENYS EITI FUJIMOTO**

**Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC**

Rio Branco - AC

2012

**DENYS EITI FUJIMOTO**  
**Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC**

**DENYS EITI FUJIMOTO**

**Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC**

Dissertação de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa:

Processo Saúde-Doença: Epidemiologia e Atenção a Saúde

Orientador: Prof. Dr. Sergio Koifman

Rio Branco - AC

2012

## Ficha Catalográfica

Brasil. UFAC – Universidade Federal do Acre.

Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC / Universidade Federal do Acre / Centro de Ciências da Saúde e do Desporto / Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2012.

74 p. (Dissertação de Mestrado)

1. Dengue. 2. Transfusão. 3. Manifestação Hemorrágica

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**DENYS EITI FUJIMOTO**

**Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC**

Dissertação de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre, como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Linha de pesquisa: Processo Saúde-Doença: Epidemiologia e Atenção a Saúde. Orientador: Prof. Dr. Sergio Koifman

A banca examinadora desta dissertação considerou que após a análise textual e da apresentação sobre o tema “Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue em Rio Branco, AC” chega a conclusão de que o mesmo foi considerado: \_\_\_\_\_

DATA \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Sérgio Koifman**

Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)/FIOCRUZ/RJ

---

**Profa. Dra. Rosalina Jorge Koifman**

Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)/FIOCRUZ/RJ

---

**Profa. Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva**

Universidade Federal do Acre/AC

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação a minha família: minha esposa Helena, minha filha Juliana, aos meus pais e principalmente ao meu irmão Fabio Fujimoto que foi e sempre será importante em todos os momentos de minha vida, principalmente pela minha formação em medicina, nos momentos difíceis.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sérgio Koifman pela sabedoria e paciência.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva pela dedicação

A Secretaria Estadual e Municipal de Saúde do Estado do Acre

A Andrea de Moraes da Vigilância Epidemiológica Estadual

A SÉrgia Georgete e toda equipe do SAME do Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco pela dedicação e carinho durante toda a pesquisa

## Resumo

A dengue tem sido doença infecciosa frequente, com distribuição histórica progressiva a nível mundial, notadamente em países em desenvolvimento, com aumento da frequência de suas complicações clínicas, principalmente as manifestações hemorrágicas, caracterizadas por sangramentos, contagem plaquetária baixa e a febre hemorrágica da dengue. Além do tratamento clínico através da hidratação oral ou parenteral, é importante a identificação precoce de sinais e sintomas que possam ser preditoras dos casos graves. Nas manifestações hemorrágicas tem se utilizado a transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma como forma terapêutica, porém sem um protocolo bem definido para sua utilização.

Neste trabalho identificamos que a presença de disfunção cardiorespiratória é uma evolução clínica preditora de mal prognóstico, e que a presença de comorbidades e elevação de transaminases necessitam de uma melhor avaliação para determinarmos sua importância como fatores preditores da evolução clínica dos pacientes com manifestação hemorrágica.

A transfusão de concentrado de plaquetas e plasma não está indicado nos casos de dengue com manifestação hemorrágica.



## **Abstract**

Dengue has been common infectious disease, with progressive historical worldwide spread, especially in developing countries, with increased frequency of clinical complications, especially hemorrhagic manifestations, characterized by bleeding, low platelet count and dengue hemorrhagic fever. In addition to medical treatment by parenteral or oral rehydration, it is important to identify early signs and symptoms that may be predictive of severe cases. In hemorrhagic manifestations has used transfusion of platelet concentrate or plasma as a therapy, but without a well-defined protocol for its use.

In this paper we identified that the presence of cardiopulmonary dysfunction is a clinical predictor of poor prognosis, and that the presence of comorbidities and elevated transaminase levels need to be further assessed to determine their significance as predictors of clinical course of patients with hemorrhagic manifestation.

Transfusion of platelet concentrates and plasma is not indicated in cases of dengue hemorrhagic manifestation.

## Índice de Gráficos

Gráfico 1. Notificações registradas de casos de dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, no Brasil no período de 2007 a 2011.....	14
Gráfico 2. Notificações registradas de casos de dengue confirmadas por sorologia no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, em Rio Branco no período de 2007 a 2011. ....	24
Gráfico 3. Fluxograma para a inclusão ou exclusão de casos de dengue atendidos na cidade de Rio Branco de 2007 a 2011. ....	42
Gráfico 4. Esquema hierárquico da primeira análise do banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Acre, dos casos de dengue, na cidade de Rio Branco, no período de 2007 a 2011. ....	58
Gráfico 5. Esquema hierárquico da segunda análise do banco de dados de levantamento de prontuários para a identificação do grupo de estudo, dos casos com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, AC no período de 2007 a 2011. ....	59
Gráfico 6 - Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a disfunção cardio-respiratória durante a internação.....	60
Gráfico 7 - Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a níveis de TGO acima de 459 UI/L durante a internação. ....	61
Gráfico 8 – Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a níveis de TGP acima de 282 UI/L durante a internação. ....	62

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1. Descrição das características clínicas dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos nos serviços de urgência e emergência da cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011. ....	50
Tabela 2. Descrição das características laboratoriais dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011.....	52
Tabela 3. Descrição das características de transfusão de hemocomponentes dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011. ....	53
Tabela 4 - Avaliação da sobrevida média estimada dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica conforme variáveis independentes, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011. ....	54
Tabela 5 – Sobrevida de pacientes de dengue com manifestação hemorrágica segundo realização de transfusão de concentrado de plaquetas, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011. ....	55
Tabela 6 – Sobrevida de pacientes de dengue com manifestação hemorrágica segundo realização de transfusão de plasma fresco congelado, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011. ....	48
Tabela 7- Hazard-Ratio de óbitos em pacientes de dengue com manifestação hemorrágica, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011. ....	57

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

OMS – Organização Mundial da Saúde  
SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
RNA – Ácido Ribo-Nucléico  
EUA – Estados Unidos da América  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
UPA – Unidade de Pronto Atendimento  
HUERB – Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco  
TNF – Fator de Necrose Tumoral  
IL – Interleucina  
PA – Pressão Arterial  
IgM – Imunoglobulina M  
IgG – Imunoglobulina G  
TP – Tempo de Protrombina  
TTPA – Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada  
PDF – Produto da Degradação do Fibrinogênio  
ADP – Adenosina Difosfato  
PF4 – Fator Plaquetário 4  
AST – Aspartato Aminotransferase  
ALT – Alanino Aminotransferase  
IgE – Imunoglobulina E  
ELISA – Teste Imunoenzimático  
PCR – Teste de reação da polimerase  
RT – Transcriptase Reversa  
SNC – Sistema Nervoso Central  
LACEN – Laboratório Central  
UTI – Unidade de Terapia Intensiva  
SIM – Sistema de Informação de Mortalidade  
UFAC – Universidade Federal do Acre  
PFC – Plasma Fresco Congelado  
TCP – Transfusão Concentrado de Plaquetas  
FHD – Febre Hemorrágica da Dengue

## Sumário

1. Introdução.....	1
2. Marco Conceitual.....	15
2.1. Biologia da Dengue.....	15
2.2. A dengue como problema de saúde pública: aspectos históricos.....	16
2.3. Suscetibilidade à infecção pelo vírus da dengue e sua difusão.....	17
2.4. A epidemia de dengue no Brasil.....	20
2.5. Distribuição Epidemiológica e Atenção a Saúde para Dengue em Rio Branco, AC.....	22
3. Patogênese da dengue.....	24
3.1. Evolução clínica da dengue.....	26
3.2. Alterações laboratoriais.....	29
3.3. Manejo da dengue.....	31
3.3.1. Critérios para internação hospitalar (Ministério da Saúde, 2007).....	32
3.3.2. Critérios para alta hospitalar (Ministério da Saúde, 2007).....	33
3.3.3. Terapia Transfusional na dengue.....	33
3.4. Complicações da dengue.....	37
4. Pergunta de Pesquisa.....	37
5. Justificativa.....	38
6. Objetivo.....	38
6.1. Objetivo Geral.....	38
6.2. Objetivos Específicos.....	39
7. Material e Métodos.....	39
7.1. Tipo de estudo.....	39
7.1.1. Hipótese Nula.....	40
7.2. Local de estudo.....	40
7.3. Seleção de amostra.....	40
7.4. População de estudo.....	40
7.5. Coleta de dados.....	41
7.6. Instrumento de coleta de dados.....	41
7.7. Aspectos éticos.....	43
7.8. Tratamento e análise de dados.....	43
8. Resultados.....	44
9. Discussão.....	65

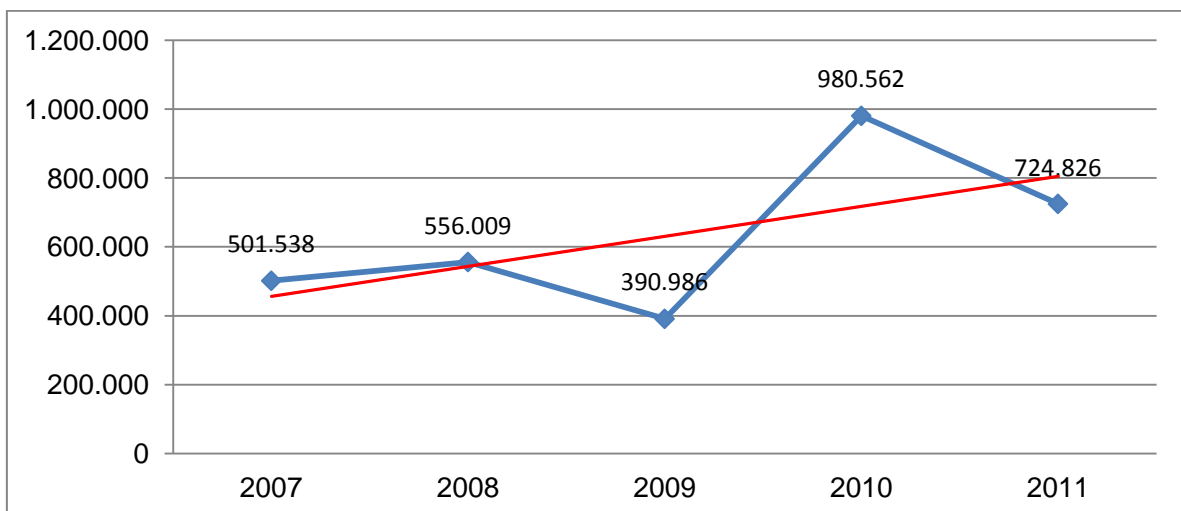
## 1. Introdução

Nos últimos anos o Brasil apresentou uma dos maiores quantitativos mundiais de notificações por dengue no mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os casos no Brasil entre 2000 a 2005 representaram mais de 60% daqueles registrados na OMS e quase 80% dos casos da América (Teixeira e colaboradores, 2009). Desde o período 2004 a 2007, os casos notificados veem aumentando variando entre 117.000 e 560.000 casos/ano havendo circulação dos três sorotipos de dengue (DEN-1, DEN-2 e DEN-3) no país, e também na ocorrência de febre hemorrágica (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2008).

Desta forma o aumento de casos de dengue tem sido evidenciado nos relatórios do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan / Datasus / Ministério da Saúde, 2010). Em 2007 foram notificados mais de 500.000 casos, cerca de 556.000 em 2008, observando-se certo declínio em 2009, para pouco mais de 390.000 casos. Em 2010 observamos um aumento considerável de casos de dengue atingindo a marca próxima a um milhão de casos, e em 2011 houve redução de quase 40% de casos notificados. (Gráfico 1).

No mesmo período foram notificados no Brasil 14.867 casos de Febre Hemorrágica da Dengue e 21.761 casos de dengue com complicações, que inclui os casos com contagem de plaquetas menor de  $50.000/\text{mm}^3$  de sangue.

**Gráfico 1. Notificações registradas de casos de dengue no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, no Brasil no período de 2007 a 2011.**



Neste contexto, a adoção da transfusão de concentrado de plaquetas tem sido empregada como uma medida para conter o agravamento da evolução clínica da dengue hemorrágica, a fim de prevenir a evolução de seu curso ao óbito.

Os critérios para a tomada de decisão quanto a sua realização, entretanto, não se encontram claramente definidos, sendo realizada de forma relativamente empírica e baseada na experiência dos profissionais de saúde em serviço nos centros de emergência. Desta maneira uma avaliação objetiva dos benefícios decorrentes de seu emprego, incluindo-se entre estes a avaliação de sua efetividade na prevenção do óbito, bem como de possíveis efeitos iatrogênicos, permanecem desconhecidos.

O Município de Rio Branco, AC vem apresentando uma elevação anual acentuada da incidência da infecção por dengue, sobretudo a partir de 2007, e com esta, igualmente um aumento na casuística de dengue hemorrágica.

Esta dissertação teve como objetivo realizar uma avaliação do emprego da transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na terapêutica de dengue hemorrágica no município de Rio Branco no período 2000-2011.

## **2. Marco Conceitual**

### **2.1. Biologia da Dengue**

O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus* (arbovírus do grupo B, RNA vírus). “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 são decorrentes da proteína [E]. Algumas das proteínas não estruturais estão envolvidas na replicação “dos vírus” (Singhi e colaboradores, 2007).

Após um período de incubação de 4 a 7 dias, manifesta-se como síndrome febril aguda através, que dura de 5 a 6 dias de uma infecção viral sistêmica que ocorre de forma epidêmica em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, Américas e África (Singhi e colaboradores, 2007). Os vírus representantes do gênero *Flavivirus* patogênicos para o homem são: o da dengue, o da febre amarela, o da encefalite do

carrapato, o da encefalite de St. Louis e o da encefalite japonesa, todos apresentando epítomos comuns no envelope protéico, possibilitando reações sorológicas cruzadas (Lupi e colaboradores, 2007). Existe variação genotípica dentro de cada sorotipo, o que pode estar relacionado à maior ou menor virulência da cepa (Lupi e colaboradores, 2007).

O mosquito *Aedes aegypti* é o principal vetor, porém sabe-se de outros dois: *Aedes polynesiensis* e *Aedes albopictus* também transmissores da dengue. Surtos de dengue foram relatados em 1779 na Filadélfia (EUA) por Benjamin Rush que também fez a clássica descrição do quadro clínico citando como uma febre “quebra-ossos” (Lupi e colaboradores, 2007). A disseminação da doença nos séculos XVIII e XIX foi atribuída ao comércio de navegação, sendo este o motivo para surtos iniciais em cidades portuárias (Lupi e colaboradores, 2007).

## **2.2. A dengue como problema de saúde pública: aspectos históricos**

Durante a Segunda Guerra Mundial houve uma proliferação do *Aedes Aegypti* na Ásia, porém nos países da América Latina, incluindo o Brasil, desenvolveram-se esforços para a erradicação do mosquito, o qual se conseguiu nos grandes centros urbanos, em 1950 (Halstead, 2006). Quase 20 anos após (1970) observou-se o ressurgimento do mosquito *Aedes* no Brasil, o que pode ter permitido o primeiro surto epidêmico registrado e com isolamento viral no país, o que ocorreu em 1981 em Boa Vista, RR, sendo identificados os vírus DEN-1 e DEN-4 (Halstead, 2006).

Entretanto, será apenas em 1986, com a introdução do sorotipo DEN-1 no Rio de Janeiro, que a doença tornou-se um problema de saúde pública, registrando-se 92.000 de casos da dengue naquele município até o final de 1987 (Nogueira e colaboradores, 2007). Neste mesmo ano o sorotipo DEN-2 foi isolado também no Rio de Janeiro, iniciando a notificação dos primeiros casos da forma hemorrágica ou com trombocitopenia em número maior que na epidemia de 1986, sendo causados pelos sorotipos DEN-1 e DEN-2 (Nogueira e colaboradores 2007).

Em 1994, este sorotipo do vírus da dengue já circulava em mais de 600 municípios em 18 estados brasileiros, sendo notificados cerca de 700.000 casos apenas em 1998 (Teixeira e colaboradores, 2009). Em 1999, metade dos mais de 5.500 municípios brasileiros já notificava casos de dengue (Teixeira e colaboradores,



2009). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil apresentou na última década uma das maiores casuísticas de notificações por dengue observadas no mundo.

Entre 2000 e 2002, foi introduzido o sorotipo DEN-3 identificado primeiramente no Rio de Janeiro, causando casos de febre hemorrágica da dengue e que se espalhou rapidamente pelo Brasil (Nogueira e colaboradores, 2007). A introdução do DEN-3 aumentou a notificação de casos de dengue no Rio de Janeiro, tendo mais de 100.000 casos e 462 na forma hemorrágica ou síndrome do choque da dengue, além de 8 óbitos (Nogueira e colaboradores, 2007). Em 2002 registraram-se 288.245 casos, sendo 1.831 casos com a forma hemorrágica e 91 óbitos (Nogueira e colaboradores, 2007).

### **2.3. Suscetibilidade à infecção pelo vírus da dengue e sua difusão**

Para se avaliar a magnitude e velocidade da expansão da dengue no Brasil, entre 1981-99 (19 anos), foram notificados cerca de 1 milhão de casos de dengue, e entre 2000 a 2007 (8 anos), foram notificados mais de 3,0 milhões de casos da doença, sendo que mais de 6.400 casos da dengue hemorrágica, ou seja 0,21% dos casos totais de dengue (Teixeira e colaboradores 2009). Nogueira e colaboradores (2007) citam o registro de mais de 4 milhões de casos no período de 1986 a 2006, causado pelos três sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 (Nogueira e colaboradores 2007).

Apesar desta elevação na distribuição de freqüências de casos da forma hemorrágica, esta foi considerada menor que aquela observada na Ásia (Teixeira e colaboradores 2009). Este fato foi atribuído à uma sub-notificação de casos, provavelmente em decorrência da falta de preparo das equipes de saúde para reconhecer e identificar a forma hemorrágica e utilizar os instrumentos de notificação vigentes (Teixeira e colaboradores 2009).

Scott Halstead comenta que apesar de haver semelhanças regionais entre o sudoeste da Ásia e os Países Latino-Americanos, alguns fatores históricos podem ter influenciado nas diferenças de manifestações da dengue (Halstead 2006). Na Ásia, a segunda guerra mundial parece ter favorecido a disseminação do *Aedes Aegypti*, enquanto nas Américas houve um esforço de vários países no combate à

erradicação do mosquito *Aedes* em 1950, através de ações da Organização Panamericana de Saúde e de órgãos governamentais latino-americanos (Halstead 2006). Esta ação manteve por mais de 20 anos a presença apenas do vírus com o genótipo americano DEN-2 (genótipo V), porém de forma difusa em vários países da América Latina (Halstead 2006).

Em 1963 foi identificado na Jamaica o genótipo asiático DEN-3 (genótipo V) e dali se espalhou por Porto Rico, Colômbia e Venezuela, sendo aí a provável porta de entrada para o Brasil (Halstead 2006). Em 1977 foi introduzido outro genótipo Asiático DEN-1 (genótipo III), o qual se espalhou rapidamente por toda a América Latina, mas que surpreendentemente não foi suficiente para causar a forma hemorrágica (Halstead 2006). Em 1981 foi identificado nas ilhas Caribenhas e no México o DEN-4 (genótipo I) e o DEN-2 (genótipo II) provavelmente provenientes do Vietnã (Halstead 2006).

A variabilidade étnica parece também ser um fator explicativo importante para uma menor identificação de casos da forma hemorrágica, pois afro-descendentes parecem ter uma menor predisposição a apresentar a forma hemorrágica.

Em Cuba isto também foi verificada uma menor proporção de internações hospitalares por febre hemorrágica da dengue em afro descendente, quando comparados com indivíduos de cor branca, mesmo tendo taxas de infecção semelhantes (Halstead 2006). No Haiti não foram registrados casos de dengue na população nativa, mas apenas em visitantes (Halstead, 2001).

Quanto à idade Scott Halstead relatou que não há padrão de manifestação quanto ao tipo de vírus, mas sua correlação com a idade na primo-infecção (Halstead 2006). Por exemplo, na Ásia os tipos DEN-2 e DEN-4 em crianças são assintomáticos, e em crianças maiores e adultos, a dengue se manifesta em grandes proporções (Halstead 2006).

Manifestações semelhantes foram observadas em crianças e adultos da América Latina, incluindo o tipo DEN-1 (Halstead 2006). Na segunda infecção viral por dengue, a idade também parece influenciar na evolução da doença, sendo que crianças cubanas menores de 3 anos que já tiveram contato pela segunda vez com sorotipo diferente, apresentam maior risco para o extravasamento vascular quando comparados com adultos também cubanos, maiores de 40 anos de idade e com as

mesmas infecções (Halstead 2006). Cabe ressaltar que estes adultos infectados com os tipos DEN-1 e DEN-2 apresentaram manifestações moderadas a graves na forma hemorrágica, porém em menor intensidade (Halstead 2006). O intervalo entre o primo-infecção e a infecção secundária não parece ser importante e mesmo 20 anos após a primo-infecção, observou-se em Cuba que os adultos previamente infectados pelo DEN-1, e secundariamente pelo DEN-2, apresentaram a forma hemorrágica da dengue em 3,9% do total de casos (Halstead 2006).

A fragilidade de crianças menores de 1 ano a formas mais graves como a hemorrágica poderia ser explicada pela transmissão passiva através da placenta de anticorpos maternos infectadas pelo DEN-1 (Halstead 2006). Estas crianças adquiriram posteriormente o DEN-2, o que explicaria os dados de internações hospitalares no sudoeste asiático e na Nicarágua, onde cerca de 5% das infecções primárias por dengue em crianças se manifestam na forma hemorrágica (Halstead, 2006).

Quando existem dois ou mais vírus de forma endêmica, há uma correlação entre índice de infecção e idade de internação, sendo que quando as taxas de incidência de infecção são baixas, a idade modal no qual as crianças são internadas em hospitais é usualmente mais elevada, e vice-versa (Halstead 2006). A sequência ou o sorotipo viral estão associados a ocorrência de casos da forma hemorrágica, porém a diversidade e variedade de apresentação clínica são muito complexas e diversas (Halstead 2006). Contrapondo esta discussão, sabe-se que anticorpos contra o DEN-1 atuam de forma cruzada, neutralizando o DEN-2 e isto pode minimizar a viremia desta segunda infecção, e conseqüentemente, diminuir a severidade do quadro clínico (Halstead 2006).

O termo virulência é frequentemente utilizado para definir a associação entre o vírus e a manifestação clínica e sua gravidade (Halstead 2006). O mesmo sorotipo da dengue, por exemplo, o DEN-2 apresenta cepas genóticas virulentas e não virulentas causadoras de grandes proporções da dengue clássica ou de desenvolvimento da forma hemorrágica da dengue (Halstead 2006). Por exemplo, o genótipo III do DEN-2 parece ser menos virulento em um surto que ocorreu em Cuba, sendo referido como não patogênico (Halstead, 2006). Não existe uma concordância quando usar o termo virulência, sendo frequentemente atribuído este

termo ao vírus causador da forma hemorrágica, e não ao fato de ser causador frequente de sinais e sintomas da dengue (Halstead 2006). Como referido por Scott Halstead: “A virulência é melhor compreendido como um resultado quantitativo da infecção” Halstead (2006).

#### **2.4. A epidemia de dengue no Brasil**

Na atualidade, os quatro sorotipos de dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) já estão circulando no Brasil. Coincidentemente o sorotipo 4 também foi identificado primeiramente em Boa Vista, RR, em uma criança de 4 anos, que evoluiu a óbito (Nogueira e colaboradores, 2007). De acordo com a hipótese de Halstead, esta predisposição aos três sorotipos, associada a infecções recorrentes, amplifica a resposta imune ou a formação de imunocomplexos, representando desta forma um risco aumentado para a ocorrência de febre hemorrágica (Lupi e colaboradores, 2007).

A infecção da dengue na Ásia apresentava características diferentes sendo mais frequente a forma hemorrágica e em crianças, enquanto que no Brasil, a forma hemorrágica até então não era notificada, e prevalecendo a incidência em adultos de casos sintomáticos ou assintomáticos (Halstead 2006). Na Ásia, a Segunda Guerra Mundial trouxe a destruição das cidades, a necessidade de lares para refugiados, e o abandono do sistema colonialista resultou em um enorme crescimento da população de *A. aegypti*, associado a execução de programas de erradicação eficazes do vetor em apenas alguns países e relatos de infusão do vírus DEN-1 e DEN-4 em voluntários filipinos são considerados fatores que podem ter influenciado no diferente curso da doença em relação à América Latina (Halstead 2006). Esta particularidade histórica fez surgir os primeiros relatos de surtos de febre hemorrágica da dengue em meados 1950 na Tailândia e Filipinas, inclusive em crianças na faixa etária de 5 anos por volta de 1960 (Halstead 2006).

Em 2007, casos de febre hemorrágica já estavam sendo notificados em alguns hospitais brasileiros e em 2008 no Rio de Janeiro, a terceira maior população brasileira, vivenciou uma explosão de casos de dengue, tendo um aumento súbito de casos em menores de 15 anos, tanto na forma clássica como na forma hemorrágica (Teixeira e colaboradores, 2009). Esta epidemia no Rio de Janeiro

resultou só nos primeiros quatro meses de 2008, cerca de 155.000 casos de dengue, representando uma incidência de 2.543,7 casos para cada 100.000 habitantes, mais de 9.000 hospitalizações, 1.000 casos da forma hemorrágica e cerca de 110 óbitos relacionados à dengue, sendo quase a metade de crianças (Teixeira e colaboradores, 2009).

As razões que expliquem o aumento da dengue a nível mundial ainda não estão totalmente esclarecidas sendo que os motivos vão desde as características biológicas do vírus permitindo uma alta transmissibilidade, aquelas referentes ao seu vetor, e o crescimento desordenado de grupos populacionais, sem a devida infraestrutura urbana, social e econômica adequada, que facilitam a criação de sítios para oviposição artificiais, principalmente em países em desenvolvimento situados em áreas tropicais que facilitam o desenvolvimento e a criação do mosquito vetor (Teixeira e colaboradores, 2009).

Mondini em seu trabalho realizado na cidade de São José do Rio Preto, SP, no período entre 1994 a 2002, não conseguiu encontrar correlação dos casos de dengue com as variáveis sócio-econômicas, o que se apresentava como importante em 1994 a 1995, sendo casos de dengue mais frequentes naquela época em classes sociais menos favorecidas (Mondini 2007).

Esta ausência de diferença no estudo atual de Mondini pode ser explicada por alguns fatores, os quais facilitariam o desenvolvimento do *Aedes Aegypti*. Entre estes podem ser mencionados: o alto percentual de áreas com saneamento adequado em todo o município; os hábitos das classes sociais mais favorecidas, como cultivo de plantas em vasos e utilização de vasilhames descartáveis; e a maior resistência à visita domiciliar de agentes de saúde para a vigilância ativa do mosquito (Mondini 2007). Vasconcelos encontrou uma maior positividade para dengue nas camadas de renda mais elevada em moradores de São Luís do Maranhão (Vasconcelos 1999). Os aumentos nas viagens interestaduais e internacionais principalmente com países que fazem fronteira com o Brasil facilitam a disseminação do vetor e dos tipos biológicos do vírus da dengue e durante o século XIX era comum a ocorrência de dengue em cidades portuárias Halstead (2006).

A presença de muitos casos assintomáticos ou oligossintomáticos dificulta uma análise mais aprimorada da ocorrência de dengue no Brasil e estudos

populacionais de incidência sorológica podem permitir uma real magnitude destas infecções (Teixeira e colaboradores 2009). Alguns estudos foram realizados no Brasil e podemos citar altos índices de anticorpos contra a dengue como no município de Mossoró, RN (97,8%), Salvador (67%), Niterói (66%) e Rio de Janeiro (44%), sendo que o município de Ribeirão Preto, SP apresentou um dos menores índices chegando a pouco mais de 5% (Teixeira e colaboradores 2009).

Estes fatos poderiam explicar a manifestação da forma hemorrágica da dengue nas localidades com elevada distribuição da infecção, mesmo em pacientes que aparentemente nunca manifestaram anteriormente os sinais e sintomas da dengue. Apesar de não apresentarem sintomas, muitos já apresentavam anticorpos contra o vírus da dengue o que mostrava uma infecção prévia pelos sorotipos 1 e 2 (Vasconcelos 1999). Este mesmo autor descreveu 62,7% de casos assintomáticos com sorologia positiva, e 35,3% de casos com diagnóstico clínico de dengue, mas com sorologia negativa (Vasconcelos 1999).

No Brasil o comportamento com relação ao clima é característico à semelhança dos países do sudoeste asiático, tendo um aumento de casos nos meses quentes e chuvosos do ano, apresentando uma sazonalidade dos casos (Teixeira e colaboradores 2009).

Outro aspecto importante da distribuição da dengue é sua regionalidade. Os países situados na região tropical não conseguem realizar o controle eficaz do mosquito vetor, mesmo aplicando programas bem estruturados de combate ao vetor, como podemos citar o exemplo de Cuba e Singapura (Teixeira e colaboradores 2009).

Neste sentido, a região Norte do Brasil se torna uma área suscetível e de difícil controle do vetor, porém o número de casos não chega a índices alarmantes devido à baixa densidade populacional.

## **2.5. Distribuição Epidemiológica e Atenção a Saúde para Dengue em Rio Branco, AC.**

Segundo dados censais, o Estado do Acre tem uma população de 707.125, sendo que Rio Branco conta com 319.825 (45,2%) habitantes (IBGE, 2010). A porção territorial que hoje corresponde o Município de Rio Branco apresenta as

coordenadas geográficas de 9 °58'29" (s) e 67° 48'36" (W.Gr) e uma altitude de 152,5 m, situa-se em ambas as margens do Rio Acre (Prefeitura Municipal de Rio Branco 2009). O município é o que possui a menor média de temperatura anual dentre as capitais da Região Norte, onde o clima é equatorial, com temperaturas oscilando entre 25°C e 38°C nos dias mais quentes do ano (Wikipédia 2011).

Situada a 153 metros de altitude, as menores temperaturas ocorrem à noite, com registros frequentes de 22°C nas madrugadas (Wikipédia 2011). Geralmente entre maio e agosto o município sofre o fenômeno da friagem, registrando temperaturas muito baixas (em torno de 15°C) para os padrões regionais (Wikipédia 2011). O período compreendido entre os meses de dezembro e março corresponde à época de chuvas, e o índice pluviométrico do mês de janeiro variou no período de 1988 a 2007 entre 189,6 mm<sup>3</sup> a 461,6 mm<sup>3</sup> (Prefeitura Municipal de Rio Branco 2008).

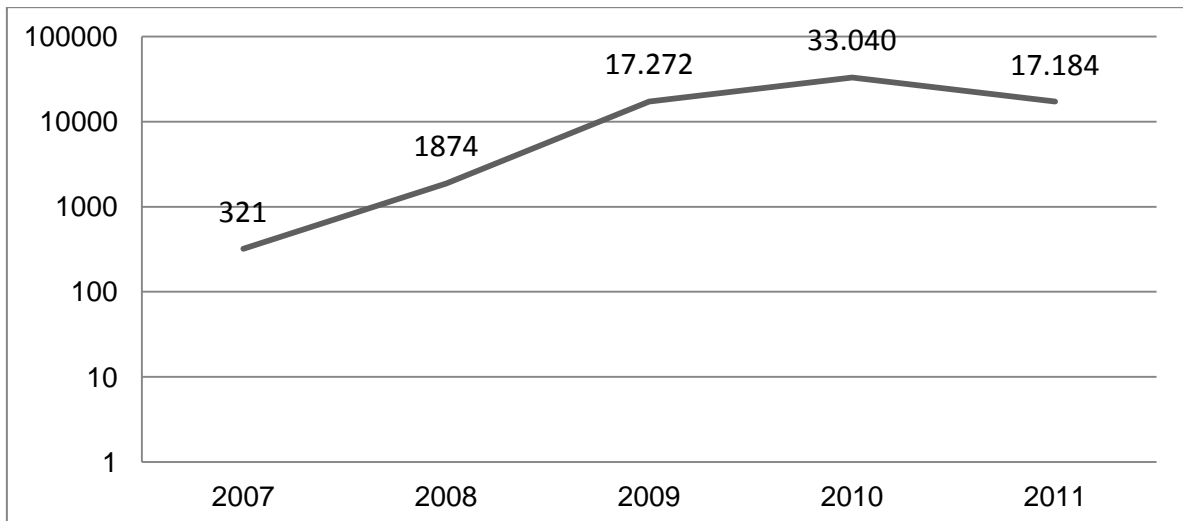
As notificações de casos de dengue no município de Rio Branco, AC durante o período 2007 a 2011 estão apresentadas no Gráfico 2. Observa-se que como relatado no conjunto do país, os casos de dengue aumentaram sensivelmente a partir de 2009, dois anos após o pico epidêmico no Brasil. Em Rio Branco, os pacientes contam com atendimento de urgência e emergência em duas unidades de pronto atendimento (UPA), localizadas estrategicamente em duas áreas distintas (Segundo Distrito e Tucumã), para proporcionar uma cobertura ampla para o atendimento e urgências e emergências. Além disto, o município colocou à disposição para o atendimento dos casos de dengue, centros de saúde com equipes de plantão em cada distrito.

Os casos mais graves e complexos ou que necessitam de uma avaliação especializada são transferidos para o Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco (HUERB), assim ocorre com os casos com manifestação hemorrágica da dengue que necessitam de transfusão de concentrado de plaquetas, pois este hospital dispõe de agência transfusional ligado à Hemorrede Pública do Estado.

### 3. Patogênese da dengue

Após a inoculação pela picada do mosquito, o vírus migra até os linfonodos regionais, atingindo posteriormente a circulação sanguínea, tendo nesta fase de replicação, o surgimento da febre com duração de cinco a oito dias, onde a liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 6 relaciona-se provavelmente ao desenvolvimento do quadro febril, seguindo-se de uma fase de convalescença que dura de poucos dias até algumas semanas (Lupi e colaboradores, 2007).

**Gráfico 2. Notificações registradas de casos de dengue confirmadas por sorologia no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, em Rio Branco no período de 2007 a 2011.**



FONTE: SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN NET 2010.

Então ocorre o segundo ciclo de replicação, nesse momento dentro de monócitos circulantes (Lupi e colaboradores, 2007). Seu tropismo, principalmente para monócitos, macrófagos e células musculares, explica a intensa mialgia que pode ser observada durante o curso da moléstia (Lupi e colaboradores, 2007). A produção de citocinas pelos macrófagos é diretamente estimulada pela replicação viral (Lupi e colaboradores, 2007). Por um mecanismo conhecido como citotóxico, mediada imunologicamente através da produção de anticorpos específicos IgM e IgG e atuação de linfócitos CD8 positivos se desencadeia um processo de



destruição de células infectadas pelo vírus (Lupi e colaboradores, 2007). O anticorpo IgG pode persistir a nível sérico por vários anos (Lupi e colaboradores, 2007).

Para o surgimento da febre hemorrágica da dengue, ocorre a formação de um complexo antígeno-anticorpo por anticorpos previamente presentes de uma infecção anterior (Lupi e colaboradores, 2007). Este anticorpo não neutraliza a replicação viral, e o complexo formado com o vírus inibe a atuação de macrófagos que se tornam inerte, permitindo um ambiente propício para uma replicação viral intensa (Lupi e colaboradores, 2007).

Assim, ocorre formação de quantidade maior de citocinas como a interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e proteases ativando o sistema complemento e a tromboplastina, estimulando a coagulação sanguínea com consumo plaquetário, e a liberação de mediadores vasoativos (Lupi e colaboradores, 2007). Estes, por sua vez, acarretarão aumento da permeabilidade vascular e extravasamento, mecanismo característico da febre hemorrágica da dengue, com consequente hemoconcentração periférica, hipovolemia e choque (Lupi e colaboradores, 2007).

A replicação viral ocorre nas células da linhagem macrófágica e mononuclear dos leucócitos e o pico da viremia se correlaciona com a gravidade da doença, e o anticorpo produzido contra a proteína não estrutural (NS1) do vírus da dengue induz a apoptose de células endoteliais (Nundy e colaboradores, 2008). Assim, se na infecção aguda do vírus a NS1 estiver em altos níveis séricos num prazo de 72 horas, é considerado que o paciente seja de risco para a forma hemorrágica (Nundy e colaboradores, 2008).

Desta forma, pelo fato de que as imunoglobulinas (Ig) se apresentam em várias subclasses e que atuam de várias formas na ativação da cascata de complemento, o que contribui com a alteração da permeabilidade vascular e alteração na coagulação sanguínea, o tipo predominante da imunoglobulina na fase aguda da dengue é importante para se predizer a manifestação ou não da forma hemorrágica (Nundy e colaboradores 2008). Neste mesmo artigo, os autores relatam a detecção de altos níveis de imunoglobulina em pacientes com a forma hemorrágica e na síndrome do choque da dengue (Nundy e colaboradores, 2008). Neste mesmo trabalho é citada a alta concentração de anticorpos anti-plaquetários

nestes casos, e sua atuação com os linfócitos B e T que conduzirão ao desenvolvimento da plaquetopenia nestes casos (Nundy e colaboradores, 2008).

A plaquetopenia também pode ocorrer pelos mecanismos de destruição periférica das plaquetas no fígado e baço causado pela ação de imunocomplexos ou pelo sistema complemento, e inibição da hematopoiese medular (Sellahewa e colaboradores, 2007). Kabra e colaboradores (2008) citam também o mecanismo de coagulação intravascular disseminada como um fator que contribui para a plaquetopenia (Kabra e colaboradores, 1998).

### **3.1. Evolução clínica da dengue**

O quadro clínico da dengue pode ser confundido com várias doenças infecciosas e hemorrágicas, evidenciando um “amplo espectro clínico, incluindo desde formas inaparentes até quadros graves, podendo evoluir para o óbito”. (Ministério da Saúde, 2007). O quadro clínico clássico se caracteriza por manifestações de início abrupto de cefaléia, mialgia e febre alta. Outros fatores que podem acompanhar comumente encontrados nos pacientes são artralgia, dor retro-orbitária, exantema e prurido (Ministério da Saúde, 2007).

As manifestações graves surgem logo após o desaparecimento da febre com o desenvolvimento de quadros hemorrágicos caracterizados por petéquias, epistaxe e gengivorragia, e mais raramente, com hematúria, melena, hematêmese e metrorragia, todas acompanhadas de contagem de plaquetas abaixo do normal, que também pode ser evidenciado com a prova do laço positiva (Ministério da Saúde, 2007).

A febre hemorrágica da dengue acontece numa frequência que varia de 0,5 a 4,0% (Lupi e colaboradores, 2007). Um fator associado à febre hemorrágica é o extravasamento plasmático, que se manifesta como hemoconcentração, hipoalbuminemia e derrames cavitários (Ministério da Saúde, 2007). Neste caso, o paciente evolui frequentemente para instabilidade hemodinâmica, hipotensão arterial, taquisfigmia e choque (Ministério da Saúde, 2007). Outras manifestações são descritas na forma hemorrágica como: vômitos, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, desconforto respiratório e letargia (Ministério da Saúde, 2007).

Deve-se diferenciar a febre hemorrágica da dengue com complicações quando se caracteriza por alterações do sistema nervoso central, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia  $\leq 50.000/\text{mm}^3$ , hemorragia digestiva, derrames cavitários e leucometria inferior a  $1.000/\text{mm}^3$  (Ministério da Saúde, 2007). Para o tratamento dos casos, recomenda-se instalação precoce e vigorosa da hidratação, pois é fator determinante na prevenção de fenômenos hemorrágicos, devendo apenas observar-se o volume e tempo adequados desta hidratação. Esta conduta busca evitar a sobrecarga de volume em pacientes que apresentam comorbidades como insuficiência renal e cardíaca (Ministério da Saúde, 2007). Lye e colaboradores (2009) ao avaliarem a transfusão de plaquetas em pacientes com dengue com manifestação hemorrágica não consideraram petéquias como manifestação hemorrágica (Lye e colaboradores, 2009).

No manual de dengue do Ministério da Saúde, 2007 podemos encontrar os sinais de alarme e de choque na dengue como citamos a seguir:

#### **Sinais de Alarme**

- a) dor abdominal intensa e contínua;
- b) vômitos persistentes;
- c) hipotensão postural e/ou lipotímia;
- d) hepatomegalia dolorosa;
- e) hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena);
- f) sonolência e/ou irritabilidade;
- g) diminuição da diurese;
- h) diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
- i) aumento repentino do hematócrito;
- j) queda abrupta de plaquetas;
- l) desconforto respiratório.

#### **Sinais de choque**

- a) hipotensão arterial;
- b) pressão arterial convergente (PA diferencial  $< 20\text{mmHg}$ );
- c) extremidades frias, cianose;
- d) pulso rápido e fino;
- e) enchimento capilar lento ( $> 2$  segundos).

## **Estadiamento**

A Febre Hemorrágica da Dengue foi classificada em 4 graus por Nimmanitya e colaboradores (1969): “grau I, com febre indiferenciada, a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva; grau II, presença de petéquias espontâneas, equimoses, epistaxis ou hemorragia gastrointestinal e não há associação com hipotensão, e grau III, insuficiência circulatória manifestada por pulso rápido e fraco, com estreitamento da pressão de pulso (menor que 20 mm Hg) e/ou hipotensão, e grau IV, choque profundo, pulso fraco e rápido, não pressão sanguínea mensurável e / ou hemorragia maciça” (Chuansumrit e colaboradores, 2000).

A Sri Lanka Medical Association relata que crianças que se apresentam com sonolência, dor retro-orbital, prova do laço positiva e contagem plaquetária abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$  parece estar mais predisposto a desenvolver complicações. O tempo de enchimento capilar maior que 2 segundos e a linfadenopatia posterior também são considerados preditores clínicos para uma evolução não favorável (Nundy e colaboradores, 2008).

Atualmente se utiliza no Brasil o estadiamento citado no manual do Ministério da Saúde de 2007, como colocado a seguir:

### **Grupo A**

a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível.

b) A Prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas.

c) Ausência de sinais de alarme.

### **Grupo B**

a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível.

b) Prova do laço positiva ou manifestações hemorrágicas espontâneas, sem repercussão hemodinâmica.

c) Ausência de sinais de alarme.

### **Grupo C e D**

- a) Febre por até sete dias, acompanhada de pelo menos dois sinais e sintomas inespecíficos (cefaléia, prostração, dor retroorbitária, exantema, mialgias, artralgias) e história epidemiológica compatível.
- b) Presença de algum sinal de alarme que caracteriza o grupo C.
- c) Choque (que caracteriza o grupo D).
- d) Manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes.

### **3.2. Alterações laboratoriais**

Não existe um exame rápido de confirmação da infecção pela dengue, e apenas a detecção do anticorpo específico IgM ou IgG pode fazê-lo (Lupi e colaboradores, 2007).

Algumas alterações no hemograma, entretanto, podem ser consideradas como características, tais como bicitopenia, representada pela leucopenia com ou sem linfocitose atípica, sendo que alguns autores como Wells e seus colaboradores, *apud* Lupi e colaboradores relataram também granulocitose e eosinofilia (Lupi e colaboradores, 2007). Além das alterações da série leucocitária é comum o desenvolvimento da trombocitopenia, mesmo nas formas não hemorrágicas (Lupi e colaboradores, 2007). A leucopenia aparece em cerca de 50 a 90% dos casos e a plaquetopenia de 35 a 50% dos casos (Lupi e colaboradores, 2007). Em alguns estudos foi observado cerca de 80% de pacientes confirmados sorologicamente para dengue, evoluíram com plaquetas abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$  e 15% manifestaram alguma forma de sangramento (Makroo e colaboradores, 2007). Alguns autores consideram como plaquetopenia severa para contagem de plaquetas inferior a  $20.000/\text{mm}^3$  (Lye e colaboradores, 2009).

O hematócrito e hemoglobina normalmente estão normais ou não se alteram comparados com exame anterior recente (Lupi e colaboradores, 2007). Caso ocorra alteração espera-se um aumento destas taxas em decorrência da hemoconcentração da forma hemorrágica da dengue (Lupi e colaboradores, 2007). O exame de coagulograma pode apresentar alterações, principalmente na forma hemorrágica da dengue, com a descrição de prolongamento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), além da

diminuição sérica do fibrinogênio, sem aumento do produto de degradação do fibrinogênio (PDF) (Lupi e colaboradores, 2007). Apesar deste aumento, principalmente no segundo dia de infecção, o valor do TP e TTPa se manteve dentro da faixa considerada normal (Wills e colaboradores, 2002). Estes mesmos autores descrevem hipoagregação plaquetária a adenina-di-fosfato (ADP) na fase aguda de infecção pela dengue, porém com atividade secretória plaquetária aumentada, evidenciado por aumento de níveis séricos de  $\beta$ -tromboglobulina e fator ativador plaquetário 4 (PF4) (Wills e colaboradores, 2002).

Os níveis de proteína C, S e Antitrombina III diminuem no segundo dia de infecção, mas normaliza dentro do primeiro mês de infecção (Wills e colaboradores, 2002). A Trombomodulina e Fator Tissular vão diminuindo gradativamente até o primeiro mês da infecção, apesar de continuar dentro dos limites normais de cada proteína, de acordo com o fabricante de cada teste realizado (Wills, 2002). A diminuição da Proteína C, S e Anti-trombina pode explicar porque pacientes com plaquetopenia e prolongamento de TP e TTPa, não apresentam comumente manifestações hemorrágicas, pois a anti-trombina em níveis normais inibe a coagulação, e a proteína C e S em níveis normais ou aumentados promovem a fibrinólise. Assim com a diminuição destas três proteínas reguladoras da coagulação, a coagulação não está inibida e apesar de pouca fibrina formada ela não é destruída, evitando assim a manifestação hemorrágica. O uso de medicamentos inibidores da fibrinólise, como o ácido tranexâmico poderia contribuir com os baixos níveis da proteína C e S e diminuir o risco de sangramento, porém isto requer um estudo específico para que possamos confirmar tal afirmação.

Com relação aos níveis séricos de fatores da coagulação II, V, VII, VIII, IX e X, estes se encontram comumente diminuídos na fase aguda da dengue (Wills e colaboradores, 2002). Os fatores da coagulação são dependentes do aporte de proteínas, principalmente na forma de albumina, que na forma hemorrágica da dengue está diminuída em decorrência do extravasamento extravascular (Wills e colaboradores, 2002).

Adicionalmente, existe a possibilidade de extravasamento extravascular destes fatores, diminuindo a sua concentração sérica, fenômeno do qual também

pode ter ocorrido com as proteínas C, S e anti-trombina (Wills e colaboradores 2002).

Além das alterações hematológicas citam-se também o aumento na aspartato aminotransferase (AST), podendo ser observada em 30 a 90% dos casos de dengue clássica (Lupi e colaboradores, 2007). Foi relatada correlação entre pacientes com plaquetopenia e aumento de aspartato aminotransferase (AST) pelo The Sri Lanka Medical Association, podendo os níveis normais de AST serem considerados como um forte preditor negativo para a manifestação da forma hemorrágica e suas complicações (Nundy e colaboradores, 2008).

Estes mesmos autores sugerem que para uma previsão da gravidade da doença da dengue requer informações, tais como sorotipo viral, níveis séricos de proteína NS 1, IgG subclasse, IgE específica e total da dengue, a concentração sérica de antiplaquetários anticorpos, e os níveis de citocinas como IFN TNFa e IL-10 (Nundy e colaboradores, 2008).

As técnicas de sorologia para dengue são variadas, tais como a técnica de inibição da hemaglutinação, técnica da neutralização, enzima imunoensaio (ELISA) além de testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) com ou sem transcriptase reversa (RT-PCR), na qual é possível a identificação molecular (Lupi e colaboradores, 2007). A sorologia para dengue foi descrita como confirmada em torno de 45 a 50% dos casos (Lye e colaboradores, 2009).

### **3.3. Manejo da dengue**

O tratamento básico da doença se baseia na correta hidratação e analgesia da febre e dor com medicamento que não interfira na agregação plaquetária. Para tanto é necessário a identificação precoce da doença e fazer o estadiamento da doença corretamente, pois dependendo do estágio é indicada uma abordagem terapêutica particular (Ministério da Saúde, 2007). Este é feito com o agrupamento em 4 níveis (A a D) dos sinais e sintomas da doença e de alerta, sendo importante, pois permite ao médico conduzir de forma concisa e segura evitando desfechos desfavoráveis (Ministério da Saúde, 2007).

Para os casos identificados no grupo A o tratamento baseia-se na hidratação oral ambulatorial associado a uso de medicamentos sintomáticos que podem incluir antitérmicos, anti-histamínicos e anti-eméticos (Ministério da Saúde, 2007).

Pacientes classificados como grupo B podem iniciar o tratamento oral, mas irá aguardar no serviço o resultado do hemograma. Se o mesmo apresentar com parâmetros eritrocitários dentro da normalidade, poderá seguir o tratamento ambulatorial do grupo A (Ministério da Saúde, 2007). Porém se o hemograma apresentar-se com hemoconcentração, com taxas que variam com a idade e o gênero, podendo estar associado a plaquetopenia inferior a  $50.000/\text{mm}^3$  e leucopenia menor do que  $1.000/\text{mm}^3$ , poderá permanecer em observação com hidratação oral ou na sua dificuldade ou por intolerância do paciente poderá ser realizada a hidratação parenteral, além disto o paciente poderá ser reestadiado 24 horas após (Ministério da Saúde, 2007).

Caso o quadro seja enquadrado com C ou D, deve ser iniciado uma hidratação parenteral rápida e o mesmo deve ser encaminhado à uma unidade de referência (Ministério da Saúde, 2007). Se o paciente for inicialmente classificado como C e não responder à terapia de hidratação parenteral rápida então ele deve ser classificado como D e o paciente deve ser encaminhado a uma unidade onde se permite o monitoramento adequado e intensivo (Ministério da Saúde, 2007).

Na maioria dos casos a reposição volêmica com cristalóides é suficiente para melhorar e prevenir a evolução para complicações clínicas, porém além do correto estadiamento é necessário estar atento a sinais e sintomas que sugiram uma conduta mais severa, onde a internação hospitalar está indicada (Ministério da Saúde, 2007). Com relação ao tipo de cristalóide usado em crianças com a síndrome do choque da dengue, dextran 70.6, hidroxietil starch ou ringer lactato com infusão inicial de 25 ml/kg não afeta as provas de coagulação (Wills 2002).

### **3.3.1. Critérios para internação hospitalar (Ministério da Saúde, 2007)**

- a) Recusa na ingestão de líquidos e de alimentos.
- b) Paciente com sinais de alerta.
- c) Paciente com contagem de plaquetas inferior a  $20.000/\text{mm}^3$ , independentemente de manifestações hemorrágicas.



d) Comprometimento respiratório: dificuldade para respirar, dor torácica, diminuição do murmúrio vesicular ou outros sinais de gravidade.

e) Impossibilidade de seguimento do paciente ou impossibilidade de retorno do paciente à unidade de saúde.

Após a internação, diagnóstico e tratamento adequados, o paciente apresenta sinais clínicos e laboratoriais e sintomas de melhora, onde o médico então deverá estar reavaliando continuamente para se estabelecer critérios de alta hospitalar.

### **3.3.2. Critérios para alta hospitalar (Ministério da Saúde, 2007)**

Todos os seis critérios seguintes devem ser preenchidos pelos pacientes:

- a) normalidade e estabilidade do hematócrito por 24 horas;
- b) plaquetas em ascensão e acima de 50.000 mm<sup>3</sup>;
- c) visível melhora do quadro clínico;
- d) ausência de febre por 24 horas, sem que o paciente esteja em uso de terapia antitérmica;
- e) estabilização hemodinâmica por 24 horas;
- f) derrames cavitários em processo de reabsorção e sem repercussão no quadro clínico do paciente.

As drogas antivirais, o interferon-alfa e a gamaglobulina, testadas até agora, não demonstraram resultados satisfatórios que justifiquem sua indicação na terapia. (Lupi e colaboradores, 2007).

### **3.3.3. Terapia Transfusional na dengue**

Em relação à transfusão de concentrado de plaquetas não se dispõe de um consenso na literatura sobre a eficácia deste procedimento. O Ministério da Saúde mantém a recomendação de sua realização na ocorrência de níveis plaquetários abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> com sangramento importante, na presença de contagem plaquetária entre 20.000/mm<sup>3</sup> e 50.000/mm<sup>3</sup> com suspeita de sangramento em sistema nervoso central (SNC), além da recomendação de dose em 1UI para cada 10 kg de peso corporal a cada 8 ou 12 horas (Ministério da Saúde, 2007). Cabe definir que transfusão profilática de plaquetas é a transfusão realizada para

plaquetopenias sem manifestação hemorrágica e transfusão terapêutica de plaquetas, aquelas realizadas em pacientes com plaquetopenia ou disfunção plaquetária com manifestação hemorrágica.

Singhi e colaboradores (2007) recomenda transfusão de concentrado de plaquetas a níveis menores de  $10.000/\text{mm}^3$ , citando melhora espontânea dos níveis plaquetários em média 7 a 9 dias após o início do quadro e que apenas 0,4% dos pacientes com a febre hemorrágica da dengue recebem transfusão de concentrado de plaquetas (Singhi e colaboradores 2007). Na avaliação de paciente com manifestação hemorrágica recomenda-se também a avaliação da hemostasia secundária através da realização do tempo de protrombina (TP ou TAP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), caso a atividade do TP for menor que 40% recomenda-se também a infusão de plasma fresco congelado na dose de 10ml/kg a cada 8 ou 12 horas (Ministério da Saúde, 2007).

Em um estudo retrospectivo sobre transfusão de hemocomponentes em crianças tailandesas, os autores citaram que 50,2% destas, apresentaram manifestações hemorrágicas, sendo que 2/3 tiveram hemorragia em 1 sítio e 1/3 em dois sítios, sendo que o trato gastrointestinal o local mais frequente de hemorragia (Chuansumrit e colaboradores, 2000).

Este mesmo autor relata que em 10,6% (17 crianças) dos 160 pacientes com a forma hemorrágica da dengue, receberam transfusão de algum tipo de hemocomponente (Chuansumrit e colaboradores, 2000). Além disto, onze crianças (64,7%) apresentaram sangramento ativo e receberam transfusão de concentrado de plaquetas e 5 delas (29,4%) apresentaram falência circulatória não responsiva a infusão de fluido intravenoso e receberam infusão de plasma fresco congelado (Chuansumrit e colaboradores, 2000). Neste mesmo trabalho o autor revela que a transfusão de concentrado de hemácias foi realizado em 8 crianças (47%) que apresentaram queda abrupta do hematócrito (Chuansumrit e colaboradores 2000). Todas as plaquetas transfundidas foram obtidas por centrifugação, também conhecida no Brasil como plaquetas randomizadas, para diferenciar das plaquetas por aférese, obtida pela técnica de mesmo nome, onde um único doador pode fornecer uma quantidade de plaquetas suficientes para um adulto ou até duas

crianças. No caso de uso de plaquetas randomizadas é necessário em média para adulto de 70 kilogramas a infusão de concentrado de 6 a 7 doadores randomizados.

A contagem média das plaquetas nestas crianças ficou entre 45.000 a 78.000/mm<sup>3</sup> dependendo da gravidade do quadro. Não houve correlação entre o nível de plaquetas e a ocorrência de sangramentos (Chuansumrit e colaboradores, 2000).

Makroo e colaboradores (2007) em um estudo populacional realizado na Índia citaram que 42,6% dos pacientes com dengue confirmada e plaquetopenia receberam transfusão de concentrado de plaquetas (Makroo e colaboradores 2007). Na maioria das vezes a contagem plaquetária foi menor que 40.000/mm<sup>3</sup> (Makroo e colaboradores 2007). Lye e colaboradores (2009) em um estudo de coorte descreveram uma taxa de 12% (249 pacientes) de transfusão de plaquetas em 1973 casos (Lye e colaboradores 2009). Destes 249 pacientes que receberam transfusão de plaquetas apresentavam uma média de contagem plaquetária de 15.000/mm<sup>3</sup>, sendo que 75% receberam transfusão profilática e 25% transfusão terapêutica (Lye e colaboradores 2009). Na avaliação de seguimento destes pacientes de manifestação hemorrágica posterior à transfusão, incremento plaquetário no dia posterior à transfusão e tempo de recuperação plaquetária >50.000/mm<sup>3</sup>, foram similares entre pacientes que receberam e não receberam transfusão de plaquetas (Lye e colaboradores 2009).

A trombocitopenia é uma ocorrência comum na dengue que preocupam pacientes e equipe de saúde. Não há um guia claro para o manejo destas situações levando a condutas inapropriadas e irracionais, sendo que a transferência destes pacientes para um hospital terciário para a transfusão de concentrado de plaquetas reflete o dilema no manejo do paciente com dengue e trombocitopenia (Sellahewa e colaboradores, 2007). Este autor postula que a concentração de anticorpos presentes no plasma do doador e que pode estar mais concentrado no plasma fresco congelado atue de forma direta na plaqueta inibindo sua ligação aos macrófagos e evitando sua destruição, semelhante ao que ocorre no bloqueio da porção FC do anticorpo na infusão intravenosa de imunoglobulina no tratamento da púrpura trombocitopênica imunológica (Sellahewa e colaboradores 2007).

Devido à uma menor disponibilidade de concentrado de plaquetas, principalmente nas epidemias de dengue, e ao mesmo tempo uma melhor disponibilidade de plasma fresco congelado, é comum na prática médica se utilizar o plasma fresco congelado com terapia alternativa à forma hemorrágica da dengue.

Sellahewa e colaboradores (2007) desenvolveram uma pesquisa para estudar a eficácia de infusão de plasma fresco congelado, em um estudo prospectivo, randomizado duplo-cego, onde de incluíam 109 pacientes com dengue confirmada por sorologia e que mantinha contagem de plaquetas entre 10.000 a 40.000, excluindo-se a síndrome do choque da dengue (Sellahewa e colaboradores 2007). Eles infundiram no grupo de estudo 600 ml de plasma fresco congelado em 90 minutos e no grupo controle utilizaram solução salina isotônica. Fizeram controle de contagem de plaquetas com 12, 24 e 48 horas após a infusão (Sellahewa e colaboradores 2007).

Dos pacientes que receberam plasma apenas 1 apresentou reação alérgica e do grupo que recebeu solução salina, 1 foi excluído por ser diagnosticado como púrpura trombocitopênica imunológica (Sellahewa e colaboradores 2007). Deste mesmo grupo 3 pacientes evoluíram para a síndrome do choque da dengue (Sellahewa e colaboradores 2007). Não houve óbitos no estudo e os pesquisadores encontraram um aumento na contagem de plaquetas nos dois grupos após a intervenção, porém a contagem média de plaquetas do grupo que recebeu plasma foi maior nas 12, 24 e 48 horas, porém só foi estatisticamente significativa após 12 horas da infusão (Sellahewa e colaboradores 2007).

Alguns serviços utilizam um produto intermediário que se obtém durante o processamento de sangue total da doação, que é o plasma rico em plaquetas, este produto não fica à disposição para uso diário, pois é dele que se obtém, em uma rotina de produção em serviço de hemoterapia, o plasma fresco congelado e o concentrado de plaquetas. Além do que se postula também por Sellahewa e colaboradores (2007) que a presença de plaquetas provoca um estímulo antigênico levando a uma maior produção de anticorpos antiplaquetários (Sellahewa e colaboradores 2007).

Sabe-se que a vida média das plaquetas transfundidas é consideravelmente menor na dengue e imunocomplexos contendo antígenos da dengue foram encontrados na superfície plaquetária (Wills e colaboradores, 2002).

Em um trabalho realizado na Índia com 240 crianças apresentando a forma hemorrágica da dengue e com a síndrome do choque da dengue, durante uma epidemia em 1996, 37 (15%) delas apresentaram plaquetopenia menor que  $20.000/\text{mm}^3$  de sangue, dessas 18 (48%) receberam infusão de concentrado de plaquetas, além dos cuidados básicos, e 12 receberam só a infusão de concentrado de plaquetas (Kabra e colaboradores, 1998). Destes 6 pacientes receberam de uma a duas infusões suplementares, quatro (11%) das 37 crianças foram a óbito. Neste estudo não houve diferença no tempo de manifestação hemorrágica (Kabra e colaboradores 1998).

### **3.4. Complicações da dengue**

Algumas complicações da dengue são a ocorrência de choque, insuficiência hepática fulminante, insuficiência renal, disfunção miocárdica, encefalopatia (com convulsões) e síndrome da angústia respiratória aguda (Ministério da Saúde, 2007).

Destas complicações, a Síndrome de Reye se destaca por já ter sido relatado em alguns países, caracterizando-se por encefalopatia e infiltração microvesicular gordurosa dos hepatócitos na patologia microscópica (Terry e colaboradores, 1980).

Laboratorialmente podemos encontrar aumento dos níveis de amônia (Terry e colaboradores, 1980). Neste caso devido ao comprometimento funcional hepático, o acompanhamento laboratorial de transaminases, atividade de coagulação e glicemia são indicados (Terry e colaboradores, 1980). Nogueira e colaboradores (2007) citam o isolamento do RNA viral do líquor, fígado, tecido do sistema nervoso central, baço, pulmão e rins nos casos fatais (Nogueira e colaboradores 2002).

## **4. Pergunta de Pesquisa**

A realização da transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma modifica o padrão da morbidade e mortalidade na dengue com manifestação hemorrágica?

## **5. Justificativa**

Em função da inexistência de um protocolo normatizado de procedimentos no tratamento clínico da manifestação hemorrágica da dengue, o emprego da transfusão de concentrado de plaquetas durante a epidemia de dengue nos anos de 2007 a 2011 foi usualmente adotado, inexistindo uma avaliação metodologicamente adequada dos resultados de seu emprego naquela oportunidade.

A transfusão é um evento irreversível que pode trazer benefícios e riscos em potencial para o receptor e a transfusão de concentrado de plaquetas está relacionado à manifestações clínico e laboratoriais descritas em inúmeros incidentes transfusionais agudos e tardios.

Dentre as principais manifestações de incidentes transfusionais relacionadas à transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma podemos citar: reação transfusional aguda alérgica, refratariedade plaquetária relacionada à anticorpos plaquetários, sensibilização para antígenos do sistema sanguíneo (fenômeno da aloimunização) e transmissão de doenças transmissíveis por transfusão (hepatites virais, vírus da imunodeficiência humana, vírus linfotrópico humano, tripanosoma cruzi, treponema pallidum, agente priônico da doença de Creutzfeldt-Jakob).

O risco de transmissão de doenças transmissíveis por transfusão vem diminuindo a cada ano, porém mesmo com toda a tecnologia diagnóstica e de triagem sorológica ainda existe o período de janela sorológica compreendido entre o dia da infecção até o momento de detecção dos anticorpos ou o próprio agente transmissor.

Neste sentido, esta investigação justifica-se pela necessidade de se determinar os resultados desta intervenção, analisando-se os resultados obtidos do ponto de vista clínico em decorrência de sua adoção na terapêutica da dengue.

## **6. Objetivo**

### **6.1. Objetivo Geral**

Identificar o perfil clínico e epidemiológico de uma coorte de pacientes com dengue hemorrágica e determinar a evolução clínica subsequente a realização da transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma.

## **6.2. Objetivos Específicos**

- Identificar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes na coorte de casos notificados com dengue hemorrágica em Rio Branco, AC no período janeiro de 2007 a maio de 2011.
- Avaliar o padrão de critérios clínicos e laboratoriais observados nos pacientes recebendo ou não transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na coorte de casos notificados com dengue hemorrágica em Rio Branco, AC no período janeiro de 2007- maio de 2011.
- Identificar a distribuição de efeitos adversos subsequentes à realização transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na coorte de casos notificados com dengue hemorrágica em Rio Branco, AC no período janeiro de 2007- maio de 2011.
- Identificar a distribuição dos períodos de internação entre pacientes recebendo ou não transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na coorte de casos notificados com dengue hemorrágica em Rio Branco, AC no período janeiro de 2007- maio de 2011.
- Identificar a distribuição de complicações clínicas nos pacientes recebendo ou não transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na coorte de casos notificados com dengue hemorrágica em Rio Branco, AC no período janeiro de 2007- maio de 2011.

## **7. Material e Métodos**

### **7.1. Tipo de estudo**

Este é um estudo do tipo coorte retrospectiva com delineamento quase-experimental, realizado para se determinar os efeitos da transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma em pacientes com manifestação hemorrágica da dengue (exposição) em relação ao padrão subsequente de morbidade para condições clínicas selecionada e a ocorrência de óbito (desfechos).

### **7.1.1. Hipótese Nula**

A hipótese nula a ser avaliada consiste na ausência de modificações que beneficiem o perfil de morbi-mortalidade em decorrência da realização de transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma na terapêutica da manifestação hemorrágica da dengue.

### **7.2. Local de estudo**

O estudo foi realizado na cidade de Rio Branco, Acre, com coleta de dados dos casos de dengue com manifestação hemorrágica desenvolvida no período de 03 de janeiro de 2007 a 14 de junho de 2011.

### **7.3. Seleção de amostra**

A casuística selecionada consistiu no universo de pacientes com evidência clínica de dengue com sorologia confirmada atendidos nos serviços de saúde de urgência na cidade de Rio Branco, AC notificados no período de 2007 a 2011. Destes foram selecionados todos os casos que apresentaram algum tipo de manifestação hemorrágica. A definição adotada de manifestação hemorrágica incluiu pacientes que apresentaram sangramento ou contagem de plaquetas menor que  $100.000/\text{mm}^3$  de sangue. Estes pacientes foram em seguida estratificados segundo tenham ou não recebido transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma durante a evolução do quadro clínico da doença. O Gráfico 3 apresenta o fluxograma a ser operacionalizado para a inclusão de casos durante a investigação.

### **7.4. População de estudo**

A população alvo foi constituída de habitantes da cidade de Rio Branco no período de 03 de janeiro de 2007 a 14 de junho de 2011, tendo com população fonte o universo de pacientes atendido nos serviços de urgência e emergência.



### **7.5. Coleta de dados**

Foram obtidas informações relativas aos dados presentes na ficha de atendimento de pacientes nos serviços de saúde e também nas cópias de requisição de transfusão de sangue da agência transfusional do Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco (HUERB). Adicionalmente foram levantados os resultados de sorologia para a dengue de pacientes atendidos nas unidades de saúde no período do estudo, disponíveis no Laboratório Central (LACEN) de Rio Branco.

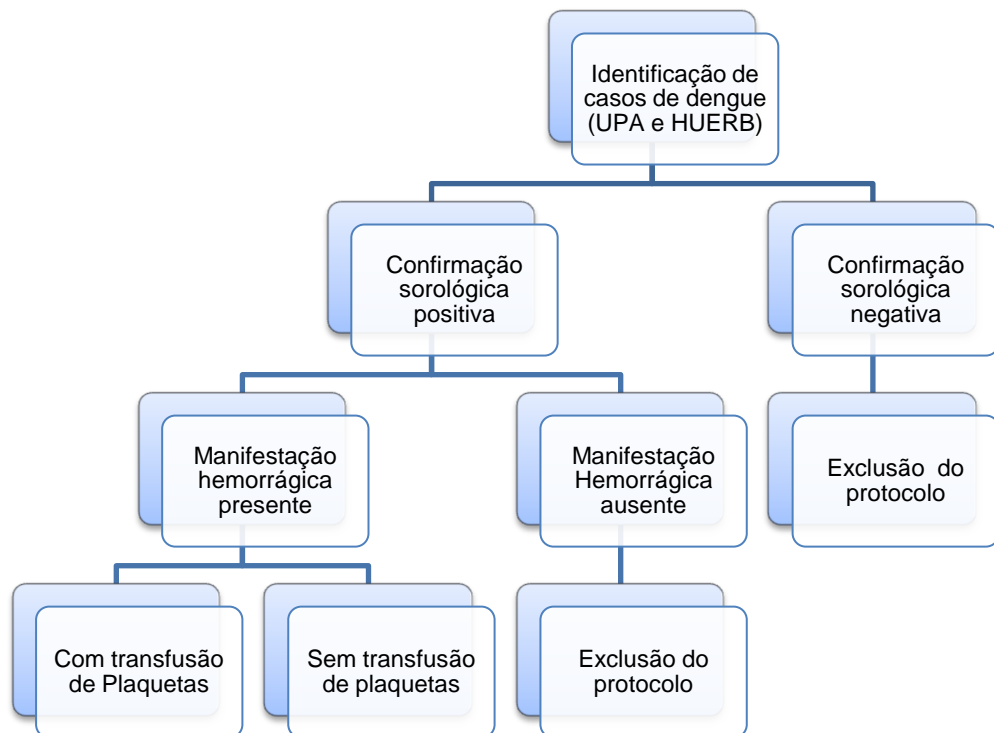
O tempo de internação foi estimado a partir das datas de admissão e alta disponíveis na ficha de atendimento ou prontuário dos serviços de saúde. Foram também obtidas informações sobre possível internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e dados de óbito ou não. A partir da relação nominal de pacientes hospitalizados com dengue hemorrágica no Município de Rio Branco em 2007 a 2011 foi também realizada uma busca ativa da ocorrência de óbitos junto ao Sistema de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde.

### **7.6. Instrumento de coleta de dados**

Os dados analisados nesta investigação foram coletados a partir da consulta ao banco de dados do GT-SINAN/ Coordenação Geral De Doenças Transmissíveis/ Departamento De Vigilância Epidemiológica/ Secretaria De Vigilância Em Saúde/ Ministério Da Saúde, fornecidos pela própria Vigilância Epidemiológica Estadual, digitados em planilha Excel<sup>R</sup> e farão parte do banco de dados iniciais.

Informações sobre a codificação das variáveis do banco de dados do GT-SINAN também foram obtidas do sistema e fornecido pela Vigilância Epidemiológica Estadual.

**Gráfico 3. Fluxograma para a inclusão ou exclusão de casos de dengue atendidos na cidade de Rio Branco de 2007 a 2011.**



Para a confirmação de informações e obtenção de dados adicionais dos pacientes dos serviços de saúde, foi confeccionado um formulário para obtenção de dados epidemiológicos completos: idade, sexo, peso e altura para a obtenção da superfície corporal, antecedentes de co-morbidades, história prévia de dengue e transfusão, assim como dados de sinais e sintomas, tipo de manifestação hemorrágica, dados do hemograma (hemoglobina, hematócrito, leucócitos e contagem de plaquetas), informações sobre a transfusão de hemocomponentes, e tempo de recuperação da contagem de plaquetas, definido como aquele maior que  $100.000/\text{mm}^3$ . Estas informações serão preenchidas pelo próprio pesquisador de dados de prontuário e adicionadas ao banco de dados para a análise final.

Após a identificação de casos de dengue nos serviços de saúde, será realizada a confirmação de diagnóstico com o resultado sorológico do LACEN. Os casos sem confirmação sorológica foram excluídos do trabalho. Uma vez identificados os casos positivos, estes foram estratificados em dois grupos de

pacientes segundo a presença ou ausência de manifestação hemorrágica. Neste caso, adotou-se como definição de manifestação hemorrágica a presença de qualquer forma de sangramento, prova do laço positiva ou contagem de plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>. Os casos com manifestação hemorrágica foram então estratificados em dois grupos de pacientes segundo a realização ou não de transfusão de concentrado de plaquetas ou plasma, sendo realizado o monitoramento não concomitante de sua evolução clínica.

A análise de dados ocorreu em duas etapas. Na primeira analisou-se o banco de dados iniciais de diagnósticos de dengue da Secretaria Estadual de Saúde do Acre durante o período de estudo. Em seguida foi analisado o banco de dados secundários com as informações coletadas no formulário.

A ocorrência de anemia nesta investigação foi definida na presença de níveis de hemoglobina inferior a 12,0 g/dL ou hematócrito inferior a 36% em qualquer momento da internação. A presença de eosinofilia foi definida para a contagem relativa de eosinófilos acima de 6% do total de leucócitos, também em qualquer momento da internação.

### **7.7. Aspectos éticos**

Este estudo foi realizado a partir da consulta de dados secundários, não havendo quaisquer contatos pessoais da equipe de pesquisa com os pacientes analisados, nem com seus familiares. Como o trabalho se baseará em fontes secundárias, faz-se necessário um termo de compromisso, onde os pesquisadores se comprometem a zelar pelas informações e assegurar o sigilo e a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa, respeitando também o código de ética médica. O projeto protocolado sob o n 23107.011739/2011-15 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (UFAC)

### **7.8. Tratamento e análise de dados.**

Foi realizada uma análise comparada da distribuição de frequências de variáveis sócio-demográficas e clínica selecionadas nos grupos de comparação,

utilizando-se o teste qui-quadrado para comparação, considerando-se o p-valor < 0,05 como estatisticamente significativa.

Em seguida, foi realizada uma análise comparada da evolução de ambos os grupos (presença e ausência de transfusão) ao longo do tempo mediante o emprego de análise de sobrevida univariada (método de Kaplan-Meyer), avaliando-se a distribuição de altas hospitalares, incidentes transfusionais e de óbitos decorridos até 12 semanas pós a realização da transfusão de concentrado de plaquetas. As curvas obtidas foram comparadas através do emprego do teste log-rank.

Para a análise multivariada foi utilizada o método de riscos proporcionais de Cox (Regressão de Cox) com o cálculo da Hazard-Ratio.

## **8. Resultados**

Após análise do banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde, excluímos inicialmente 10 casos, que por não ser proveniente de Rio Branco, a coleta de dados para o formulário foi prejudicada. Assim no período compreendido entre 03 de janeiro de 2007 a 14 de junho de 2011 foram notificados 90.553 casos em Rio Branco. Nestes foi realizada sorologia para confirmação laboratorial em 17,4% (14.985 casos) dos quais, 7.447 confirmaram sorologicamente (49,7%), 7420 (49,5%) apresentaram sorologia negativa e 118 (0,8%) foram inconclusivos (Gráfico 4).

Nos casos confirmados sorologicamente foi realizada pesquisa para NS1 em apenas dois casos que resultaram positivo. A pesquisa viral foi realizada em 52 casos sendo reagente em 50 (96%) destes. A pesquisa por exame histopatológico ou Imunohistoquímica foi realizada apenas em 4 pacientes tendo 3 casos positivos.

Dos 7447 casos, 8 não apresentaram descrição de conclusão, 25 casos foram descartados, 3 classificados como síndrome do choque da dengue, 7144 casos (99,6%) foram classificados como forma clássica da dengue (Gráfico 5). Por fim usando dos critérios adotados em nossa pesquisa para inclusão de casos com manifestação hemorrágica, foram identificados 267 casos com manifestações hemorrágicas.

O levantamento subsequente realizado permitiu a localização de 193 (72,3%) prontuários, observando-se o predomínio de pacientes do sexo feminino com 57,0%

dos casos, e apresentando a seguinte distribuição segundo ano de ocorrência: ausência de casos em 2007 segundo os critérios da investigação, 6 casos (3,1%) em 2008, 104 (53,9%) em 2009, 62 (32,1%) em 2010, e 21 (10,9%) até maio de 2011 (Tabela 1), nos quais foi observada a seguinte distribuição etária: 21 (10,9%, IC 95% 6,9% a 16,2%) menores de 11 anos, 22 (11,4%, IC 95% 7,3% a 16,7%) de 11 a 20 anos, 27 (14,0%, IC 95% 9,4% a 19,7%) de 21 a 30 anos, 42 (21,8%, IC 95% 16,2% a 28,3%) de 31 a 40 anos, 22 (11,4%, IC 95% 7,3% a 16,7%) de 41 a 50 anos, 25 (13,0%, IC 95% 8,6% a 18,5%) de 51 a 60 anos, 23 (11,9%, IC 95% 7,7% a 17,3%) de 61 a 70 anos e 11 (5,7%, IC 95% 2,9% a 10,0%) maiores de 70 anos.

A idade média dos pacientes foi de 38,2 anos (I.C. 95% entre 35,3 a 41,2 anos) e mediana de 35 anos.

A Tabela 1 apresenta a distribuição de frequências das características clínicas ao diagnóstico e o padrão de evolução clínica observado na coorte. Dos 193 prontuários avaliados, 29 pacientes (15,0%, IC 95% de 10,3% a 20,9%) relataram algum tipo de comorbidade. A comorbidade mais frequentemente mencionada foi hipertensão arterial, correspondendo a 41,4% dos relatos (12 pacientes).

A distribuição dos sinais e sintomas relatados na coorte analisada foi: cefaléia 58,0% (I.C. 95% 50,7 a 65,1), mialgia 56,0% (I.C. 95% 48,7 a 63,1), febre 52,3% (I.C. 95% 45,0 a 59,6), artralgia 35,2% (I.C. 28,5 a 42,4), febre alta 27,5% (I.C. 95% 21,3 a 34,3), dor retroorbitária 16,1% (I.C. 95% 11,2 a 22,0), exantema 14,0% (I.C. 95% 9,4 a 19,7) e prurido 8,8% (IC 95% 5,2 a 13,7).

Na avaliação da distribuição das frequências de outros sinais e sintomas menos freqüentes na dengue encontramos os seguintes resultados: dor abdominal 34,2% (I.C. 95% 27,5 a 41,4), dor abdominal intensa 6,7% (I.C. 95% 3,6 a 11,2), vômitos 29,0% (I.C. 95% 22,7 a 36,0), letargia 10,9% (I.C. 95% 6,9 a 16,2), desconforto respiratório 6,2% (I.C. 95% 3,3 a 10,6) e hepatomegalia dolorosa com 1,0% (IC 95% 0,1 a 3,7).

Com relação aos episódios de sangramento e seu sítio de manifestação, foi encontrado uma proporção de 35,8% (I.C. 95% 29,0 a 43,0), sendo verificada a presença de petéquias em 14,0% (IC 95% 9,4 a 19,7), seguido de gengivorragia com 13,0% (I.C. 95% 8,6 a 18,5), epistaxe com 10,9% (I.C. 95% 6,9 a 16,2), metrorragia com 8,8% (I.C. 95% de 5,2 a 13,7), hematêmese com 4,7% (I.C. 95%

2,2 a 8,7), hematúria com 2,6% (I.C. 95% 0,8 a 5,9), melena com 2,1% (I.C. 95% 0,6 a 5,2) e prova do laço positiva em 1,0% (I.C. 95% 0,1 a 3,7).

Quando avaliada a presença ou não de extravasamento plasmático e sua distribuição por tipo de manifestação clínica observamos que 20 casos (10,4%) apresentaram algum tipo de extravasamento plasmático, acompanhado de hipotensão arterial em 65,0% (I.C. 95% 40,8 a 84,6), instabilidade hemodinâmica 20,0% (IC 95% 5,7 a 43,7) e por fim hipoalbuminemia, taquisfigmia e choque com 5,0% (IC 95% 0,1 a 24,9) cada.

Ao analisarmos a distribuição da evolução e das complicações relacionadas à dengue, podemos observar que foram constatados 15 casos (7,8%) de evolução para o óbito (I.C. 95% 4,4 a 12,9) e a mesma frequência para os casos de internação em UTI. Das complicações verificadas, a disfunção cardiorrespiratória foi a mais freqüente com 5,7% (I.C. 95% 2,9 a 10,0) dos casos, seguido de ascite 4,7% (I.C. 95% 2,2 a 8,7), derrame pleural com 3,6% (I.C. 95% 1,5 a 7,3), complicações do sistema nervoso central (SNC) com 2,6% (I.C. 95% 0,8 a 5,9), hemorragia digestiva com 1,0% (I.C. 95% 0,1 a 3,7) e insuficiência hepática e leucopenia abaixo de  $1.000/\text{mm}^3$  de sangue com 0,5% dos casos (I.C. 95% 0,0% a 2,9%). A ocorrência de derrame pericárdico não foi encontrada em nossa casuística.

Com relação a exames de sangue foi observada anemia em 45,0% (I.C. 95% 37,8 a 52,4), sendo que a média dos valores hematimétricos médios nos pacientes que receberam algum tipo de transfusão foram de 9,9 g/dL para hemoglobina e 30,6 para hematócrito. A presença de eosinofilia foi observada em 17,6% (I.C. 95% 12,5 a 23,9). A menor contagem de plaquetas durante toda a internação apresentou valor médio de 26.792 UI/mm<sup>3</sup> de sangue (I.C. 95% 24.422 a 29.153), a contagem de plaquetas na alta hospitalar revelou média de 107.357 UI/mm<sup>3</sup> de sangue (I.C. 95% 94.474 a 120.240) e a média dos menores valores de contagem de leucócitos foi de 4.625 UI/mm<sup>3</sup> de sangue (I.C. 95% 3.943 a 5307).

A dosagem de transaminases AST (aspartato aminotransferase) apresentou uma média de 296,1 (I.C. 95% entre 145,6 a 446,6 UI/L) e em relação a distribuição de ALT (alanino aminotransferase) verificou-se uma média de 158,6 (I.C. 95% entre 104,0 a 213,3 UI/L).

A pesquisa de plasmódio foi realizada em 78 pacientes (40,4%) sendo positiva apenas em 1 paciente 1,3% (I.C. 95% 0,0 a 6,9) para a forma Vivax.

De todos os pacientes do estudo 32,1% receberam algum tipo de transfusão. Destes 10,9% recebeu apenas concentrado de plaquetas, 9,8% recebeu apenas plasma fresco congelado e 11,4% recebeu os dois hemocomponentes.

Dos 5 pacientes que receberam concentrado de hemácias e considerando o menor valor de hemoglobina durante a internação, a média da hemoglobina ficou em 9,9 g/dL (dp=3,5) e hematócrito em 30,6% (dp=11,5). Um paciente recebeu 1 unidade de concentrado de hemácias por apresentar o menor valor de hemoglobina em 15,0 g/dL, não apresentou sangramento e evoluiu com instabilidade hemodinâmica.

Com relação à transfusão por tipo de hemocomponente e o respectivo índice de reação transfusional, os seguintes resultados foram observados: concentrado de plaquetas 22,3% (I.C. 95% 16,6 a 28,8) com 7,1% de reação transfusional (I.C. 95% 1,5 a 19,5), plasma fresco congelado 21,2% (I.C. 95% 15,7 a 27,7) com 2,5% (I.C.95% 0,1 a 13,2) apresentando reação transfusional. Apenas 2,6% dos pacientes (I.C. 95% 0,8 a 5,9) recebeu concentrado de hemácias sem relato de reação transfusional.

Dos 43 pacientes que receberam concentrado de plaquetas foram infundidas uma média de 7,5 UI de concentrado de plaquetas por paciente transfundido (I.C. 95% 5,6 a 9,0 UI / paciente), mediana de 6 UI por paciente. Dos 41 pacientes que receberam o plasma, foram infundidos uma média de 5,2 UI (I.C. 95% 3,9 a 6,6 UI / paciente), mediana de 4 UI. Apenas 5 pacientes receberam concentrado de hemácias sendo infundida uma média de 3,2 UI / paciente (I.C. 95% 1,0 a 5,4) e mediana de 3 UI / paciente.

Na análise de sobrevida estimada segundo variáveis selecionadas, foi observada redução estatisticamente significativa da sobrevida na presença de comorbidades, disfunção cardiorespiratória, elevação de AST acima de 459 UI/L e ALT acima de 282 UI/L (Tabela 4). A presença de disfunção cardiorespiratória durante a evolução do quadro clínico revelou uma diminuição da sobrevida estimada de 29 para cerca de 11 dias. Foi também observada uma discreta redução de sobrevida em maiores de 49 anos (p=0,065).

Enquanto a sobrevida de 30 dias nos pacientes com dengue hemorrágica sem disfunção cardiorespiratória permaneceu estável ao longo deste período de seguimento, a sobrevida foi da ordem de 20% naqueles com a presença daquele quadro clínico (Gráfico 6). Nos pacientes com dengue hemorrágica apresentando níveis séricos de AST > 459 UI/L, a sobrevida de 30 dias foi da ordem de 60%, permanecendo estável naqueles pacientes com níveis séricos de AST até 459 UI/L (Gráfico 7). Um padrão similar foi também observado em relação aos pacientes com níveis séricos de ALT > 282 UI/L, os quais evidenciaram uma sobrevida de 30 dias da ordem de 65% (Gráfico 8).

O tempo de internação dos pacientes que receberam ou não transfusão (plasma ou plaqueta) foi respectivamente 17,5 dias e 19,8 dias ( $p=0,237$ ). De forma mais específica, as características de sobrevida comparando grupos de pacientes que receberam ou não a transfusão de plaquetas estão apresentadas na Tabela 5, na Tabela 6 em relação à realização de transfusão de plasma fresco congelado.

Com relação à transfusão de concentrado de plaquetas (Tabela 5) observamos que não houve diferença de sobrevida média estimada em dias para os que receberam ou não transfusão de concentrado de plaquetas, independentemente do ajustamento realizado com as variáveis que poderiam interferir nos resultados. O Gráfico 9 representa a sobrevida por Kaplan-Meier entre estes grupos que receberam ou não transfusão de concentrado de plaquetas. A sobrevida de 30 dias nos pacientes com dengue hemorrágica nos dois grupos que receberam ou não a transfusão de concentrado de plaquetas não foi estatisticamente significativa, apresentando um valor de  $p = 0,675$  (Gráfico 9).

Com relação à transfusão de plasma fresco congelado observamos que não houve diferença na sobrevida entre o grupo que recebeu o plasma ou não, mesmo após o ajustamento pelas variáveis comorbidade, disfunção cardiorespiratória e ALT (Tabela 6). O Gráfico 10 representa graficamente a comparação entre os dois grupos que receberam ou não a transfusão de plasma fresco congelado.

A sobrevida de 30 dias nos pacientes com dengue hemorrágica nos dois grupos que receberam ou não a transfusão de plasma fresco congelado também não foi estatisticamente significativa, apresentando um valor de  $p = 0,065$  (Gráfico 9). Exceção foi observada no grupo de pacientes que apresentava AST acima de



459UI/L onde se observou uma piora na sobrevida no grupo que recebeu plasma fresco congelado, reduzindo-se a sobrevida de 24 para 16 dias ( $p=0,033$ ).

A análise multivariada pelo método de riscos proporcionais de Cox revelou que apenas a variável disfunção cardiorespiratória apresentou hazard-ratio de elevada magnitude e estatisticamente significativo  $HR = 16,0$ , I.C. 95% 2,4 – 107,6 (Tabela 7). A presença de comorbidades também apresentou uma hazard-ratio elevada com uma estimativa de risco de 11,8; ajustada por idade e com significância estatística (I.C. 95% 1,2 a 117).

Os níveis séricos de AST e ALT apresentaram uma estimativa de risco relativo, respectivamente de 0,8 e 3,4, ambas sem significância estatística, assim como a faixa etária > 49 anos apresentou uma estimativa de risco relativo de óbito muito baixa, da ordem de 0,3 e sem diferença estatística.

**Tabela 1. Descrição das características clínicas dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos nos serviços de urgência e emergência da cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>Ano Diagnóstico</b>			
2008	6	3,1	1,1 – 6,6
2009	104	53,9	46,6 – 61,1
2010	62	32,1	25,6 – 39,2
2011	21	10,9	6,9 – 16,2
<b>Comorbidades</b>			
Hipertensão Arterial Sistêmica	12	41,4	23,5 – 61,1
Outros	10	34,5	17,9 – 54,3
Diabetes	5	17,2	5,8 – 35,8
Cardiopatía	2	6,9	0,8 – 22,8
Sem Comorbidades	164		
<b>Gestação</b>			
Sim	4	6,0	1,7 – 14,6
Perdas	189		
<b>Sinais e Sintomas <sup>(1)</sup></b>			
Cefaléia	112	58,0	50,7 – 65,1
Mialgia	108	56,0	48,7 – 63,1
Febre	101	52,3	45,0 – 59,6
Artralgia	68	35,2	28,5 – 42,4
Dor Abdominal	66	34,2	27,5 – 41,4
Vômitos	56	29,0	22,7 – 36,0
Febre Alta	53	27,5	21,3 – 34,3
Dor Retro-orbitária	31	16,1	11,2 – 22,0
Exantema	27	14,0	9,4 – 19,7
Letargia	21	10,9	6,9 – 16,2
Prurido	17	8,8	5,2 – 13,7
Dor Abdominal Intensa	13	6,7	3,6 – 11,2
Desconforto Respiratório	12	6,2	3,3 – 10,6
Hepatomegalia Dolorosa	2	1,0	0,1 – 3,7
<b>Sangramento</b>			
Sim	69	35,8	29,0 – 43,0
Perdas	124		
<b>Sítio de Sangramento</b>			
Petéquias	27	14,0	9,4 – 19,7
Gengivorragia	25	13,0	8,6 – 18,5
Epistaxe	21	10,9	6,9 – 16,2
Metrorragia	17	8,8	5,2 – 13,7
Hematêmese	9	4,7	2,2 – 8,7
Hematúria	5	2,6	0,8 – 5,9
Melena	4	2,1	0,6 – 5,2
Prova do Laço	2	1,0	0,1 – 3,7

<b>Extravasamento Plasmático</b>			
Sim	20	10,4%	6,4 – 15,6
Não	173		
<b>Tipo de Extravasamento Plasmático</b>			
Hipotensão Arterial	13	65,0	40,8 – 84,6
Instabilidade Hemodinâmica	4	20,0	5,7 – 43,7
Hipoalbuminemia	1	5,0	0,1 – 24,9
Taquifigmia	1	5,0	0,1 – 24,9
Choque	1	5,0	0,1 – 24,0
Hemoconcentração	0	0,0	0
<b>Complicações</b>			
Disfunção Cardiorespiratória	11	5,7	2,9 – 10,0
Ascite	9	4,7	2,2 – 8,7
Derrame Pleural	7	3,6	1,5 – 7,3
Sistema Nervoso Central	5	2,6	0,8 – 5,9
Hemorragia Digestiva	2	1,0	0,1 – 3,7
Leucopenia <1.000	1	0,5	0,0 – 2,9
Insuficiência Hepática	1	0,5	0,0 – 2,9
Derrame Pericárdico	0	0,0	0
<b>Evolução</b>			
Transferência para UTI	15	7,8	4,4 – 12,5
Óbito	14	7,3	4,0 – 11,9

Totais não coincidem em algumas variáveis devido ao fato de ocorrer mais de uma situação por paciente ou por apresentarem perdas (missing).

<sup>(1)</sup> 1 Paciente com informação de febre ignorado

**Tabela 2. Descrição das características laboratoriais dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>(IC 95%)</b>	
Presença de anemia <sup>(2)</sup>	86	45,0	37,8 – 52,4	
Eosinofilia <sup>(3)</sup>	33	17,6	12,5 – 23,9	
<b>Plasmódio</b>				
Realizado	78	40,4		
Positivo	1	1,3	0,0 – 6,9	
<b>Contagem</b>				
	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>(IC 95%)</b>
<b>Plaquetas (UI/mm<sup>3</sup>)</b>				
Na alta	111.213	82.770	88.000	97.767 – 124.659
Menor	26.368	17.377	21.850	23.688 – 29.047
<b>Leucócitos (UI/mm<sup>3</sup>)</b>				
Menor	4.605,10	5.047	3550	3.822,0 – 5.388,2
<b>Transaminases</b>				
AST (UI/L)	309,7	788,2	174	140,7 – 478,7
ALT (UI/L)	167,6	287,7	99	105,6 – 229,7

<sup>(2)</sup> 1 paciente sem valor do eritrograma

<sup>(3)</sup> 8 pacientes sem valor de eosinófilos

**Tabela 3. Descrição das características de transfusão de hemocomponentes dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>(IC 95%)</b>	
<b>Transfusão</b>				
Não	131			
Sim	62	32,1	25,6 – 39,2	
Transfusão C. Plaquetas	21	10,9	6,9 – 16,2	
Transfusão PFC	19	9,8	6,0 – 14,9	
Transfusão C. Plaquetas e PFC	22	11,4	7,3 – 16,7	
<b>Transfusão por Hemocomponente</b>				
C. Plaquetas	43	22,3	16,6 – 28,8	
Plasma	41	21,2	15,7 – 27,7	
C. Hemácias	5	2,6	0,8 – 5,9	
<b>Reação Transfusional</b>				
Transfusão C. Plaquetas	3	7,1	1,5 – 19,5	
Transfusão PFC	1	2,5	0,1 – 13,2	
Transfusão C. Hemácias	0	0,0	0	
<b>Hemocomponentes Infundidas/paciente</b>				
	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>(IC 95%)</b>
Unidades de Plaquetas Infundidas	7,5	5,5	6	5,8 – 9,3
Unidades de Plasma Infundidas	5,2	4,4	4	3,8 – 6,6
Unidades Conc. Hemácias Infundidas	3,2	1,8	3	1,0 – 5,4

PFC = Plasma Fresco Congelado

C. Plaquetas = Concentrado de Plaquetas

C. Hemácias = Concentrado de Hemácias

**Tabela 4 - Avaliação da sobrevida média estimada dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica conforme variáveis independentes, na cidade de Rio Branco, Acre, no período de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variáveis</b>	<b>Sobrevida Média Estimada (dias)</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Faixa Etária</b>			
0-49 anos	28,6	27,6 – 29,6	0,065
> 49 anos	27,3	25,4 – 29,2	
<b>Comorbidade</b>			
Não	28,5	27,6 – 29,5	0,005
Sim	26,3	23,3 – 29,2	
<b>Disfunção Cardio-Respiratória</b>			
Não	29,2	28,6 – 29,9	<0,001
Sim	10,8	4,5 – 17,2	
<b>AST (UI/L)</b>			
0-459	28,9	27,9 – 29,9	0,001
> 459	21,3	12,8 – 29,7	
<b>ALT (UI/L)</b>			
0-282	28,9	27,9 – 29,9	0,002
>282	22,2	14,5 – 29,9	

**Tabela 5 – Sobrevida de pacientes de dengue com manifestação hemorrágica segundo realização de transfusão de concentrado de plaquetas, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variáveis</b>	<b>Sobrevida Média Estimada (dias)</b>		<b>p-valor</b>
	<b>Não TCP (IC 95%)</b>	<b>TCP (IC 95%)</b>	
<b>Bruta</b>	28,3 (27,3-29,3)	27,8 (25,7 – 29,5)	0,675
<b>Comorbidade</b>			
Não	28,7 (27,7-29,7)	27,7 (25,2 – 30,2)	0,848
Sim	25,4 (21,6-29,3)	28,5 (25,8 – 31,3)	
<b>Disf. Cardio-Resp</b>			
Não	29,2 (28,5-29,9)	29,3 (27,9 – 30,7)	0,990
Sim	11,6 (3,4-19,8)	8,7 (0 – 18,1)	
<b>AST (UI/L)</b>			
0-459	28,8 (27,6-30,0)	29,4 (28,3 – 30,5)	0,893
>459	23,0 (14,3-31,7)	16,0 (0 – 35,4)	
<b>ALT (UI/L)</b>			
0-282	28,8 (27,6-30,0)	29,3(27,9 – 30,6)	0,553
>282	19,5 (7,8-31,2)	24,4 (14,6 – 34,2)	

TCP – Transfusão de concentrado de plaquetas.

**Tabela 6 – Sobrevida de pacientes de dengue com manifestação hemorrágica segundo realização de transfusão de plasma fresco congelado, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011.**

Variáveis	Sobrevida Média Estimada (dias)		p-valor
	Não-PFC (IC 95%)	PFC (IC 95%)	
<b>Bruta</b>	28,5 (27,6-29,5)	26,9 (24,5 – 29,3)	0,065
<b>Comorbidade</b>			
Não	28,5 (27,5-29,6)	28,4 (26,3 – 30,5)	0,053
Sim	28,4 (26,3-30,5)	19,4 (11,6 – 27,2)	
<b>Disf. Cardio-Resp</b>			
Não	29,2 (28,5-29,9)	29,2 (27,6 – 30,7)	0,780
Sim	11,1 (0,5-21,8)	10,4 (4,0 – 16,7)	
<b>AST (UI/L)</b>			
0-459	29,4 (28,7-30,3)	27,5 (24,5 – 30,3)	0,033
>459	24,4 (14,6-34,2)	16,0 (2,6 – 29,4)	
<b>ALT (UI/L)</b>			
0-282	29,5 (28,7-30,3)	27,2 (11,1 – 34,9)	0,090
>282	23,0 (11,1-34,9)	21,6 (11,5 – 31,6)	

PFC – Plasma Fresco Congelado



**Tabela 7- Hazard-Ratio bruta e ajustada de óbitos em pacientes de dengue com manifestação hemorrágica, Rio Branco, Acre, janeiro de 2007 a maio de 2011.**

<b>Variável</b>	<b>HR<sub>br</sub> univ</b>	<b>IC 95%</b>	<b>HR<sub>aj</sub> multi</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Faixa Etária</b>				
0-49 anos	1			
> 49 anos	2,5	0,9 – 6,9		
<b>Comorbidades</b>				
Não	1		1	
Sim	3,9	1,4 – 10,9	11,8	1,2 – 117,0
<b>AST (U/L)</b>				
≤ 459	1		1	
> 459	8,3	1,9 – 34,9	0,8	0,0 – 45,5
<b>ALT (U/L)</b>				
0-282	1		1	
<282	7,1	1,7 – 29,7	3,4	0,1 – 187,6
<b>Disfunção CR<sup>2</sup></b>				
Não	1		1	
Sim	41,4	14,3 – 120,5	16,0	2,4 – 107,6

HR<sub>br</sub> univ = Hazard Ratio bruta univariada

HR<sub>aj</sub> multi = Hazard Ratio ajustada por idade multivariada

**Gráfico 4. Esquema hierárquico da primeira análise do banco de dados da Secretaria Estadual de Saúde do Acre, dos casos de dengue, na cidade de Rio Branco, no período de 2007 a 2011.**

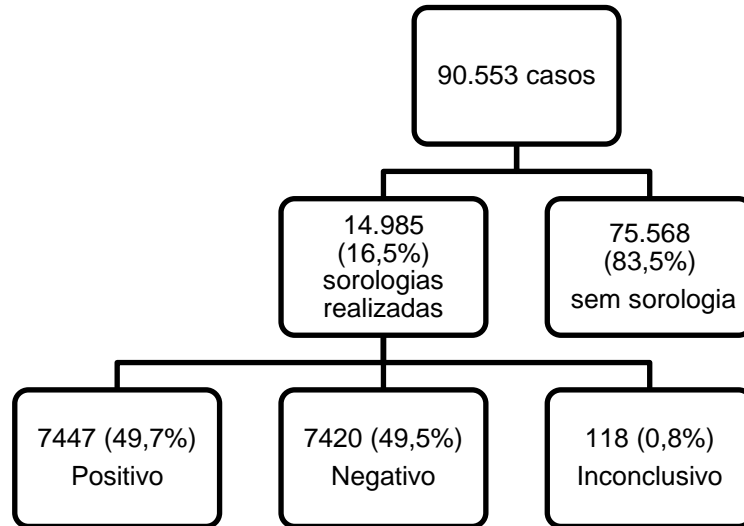
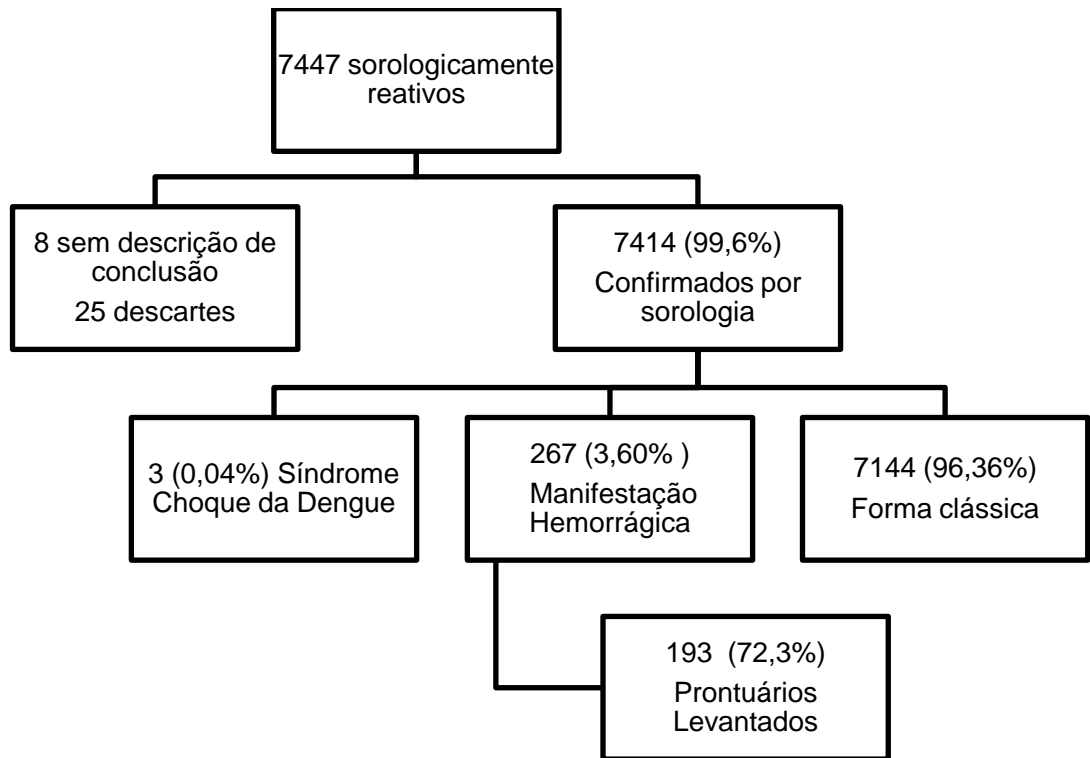
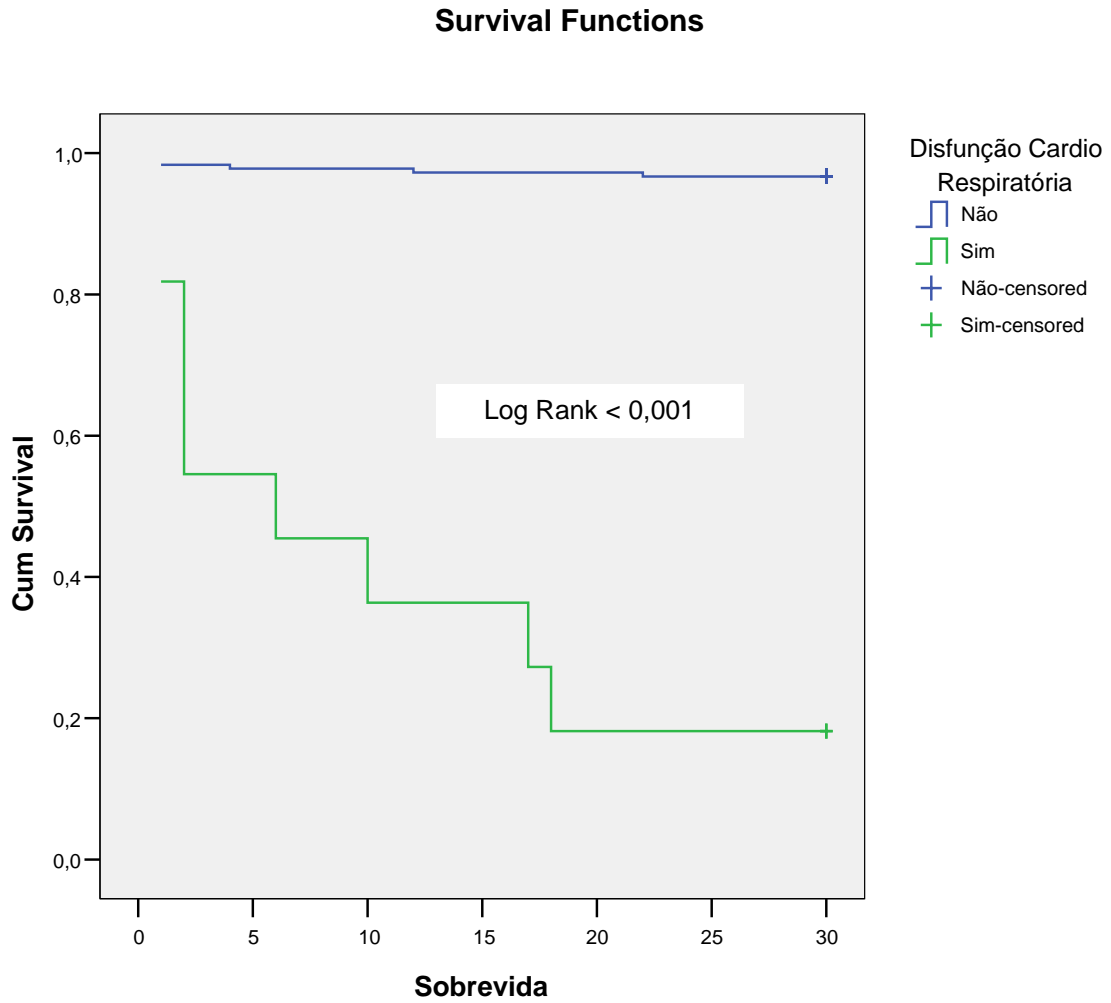


Gráfico 5. Esquema hierárquico da segunda análise do banco de dados de levantamento de prontuários para a identificação do grupo de estudo, dos casos com manifestação hemorrágica, na cidade de Rio Branco, AC no período de 2007 a 2011.



**Gráfico 6 - Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a disfunção cardio-respiratória durante a internação.**



**Gráfico 7 - Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a níveis de AST acima de 459 UI/L durante a internação.**

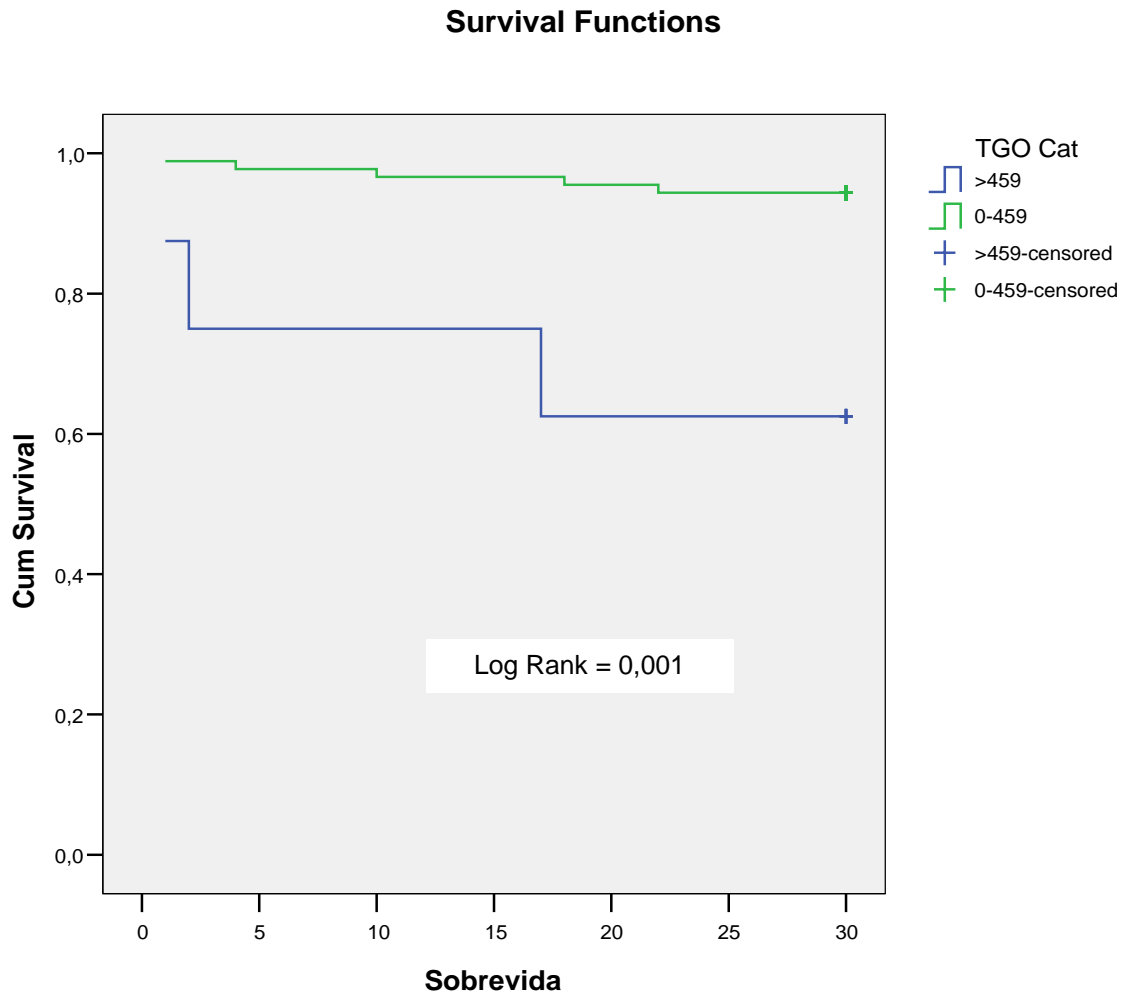


Gráfico 8 – Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que apresentaram ou não a níveis de ALT acima de 282 UI/L durante a internação.

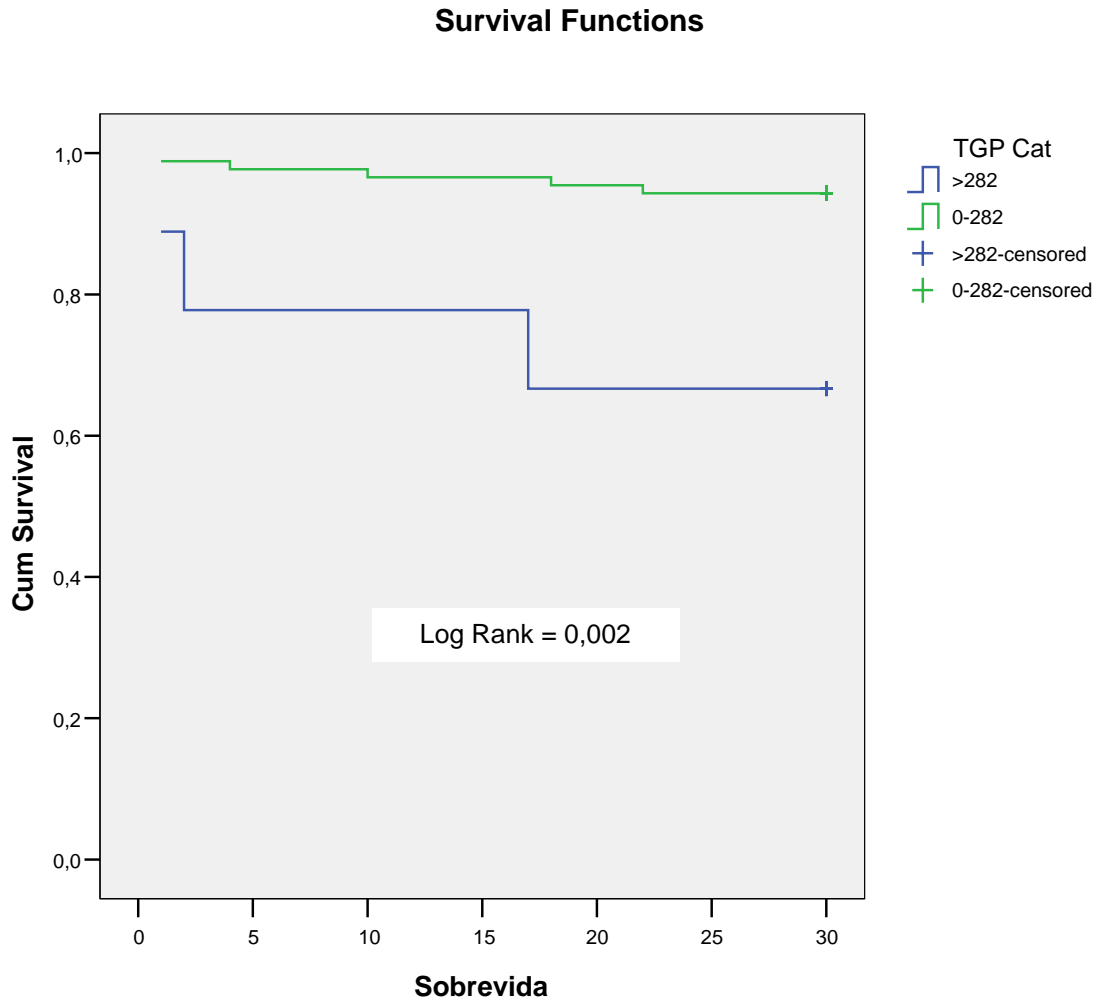
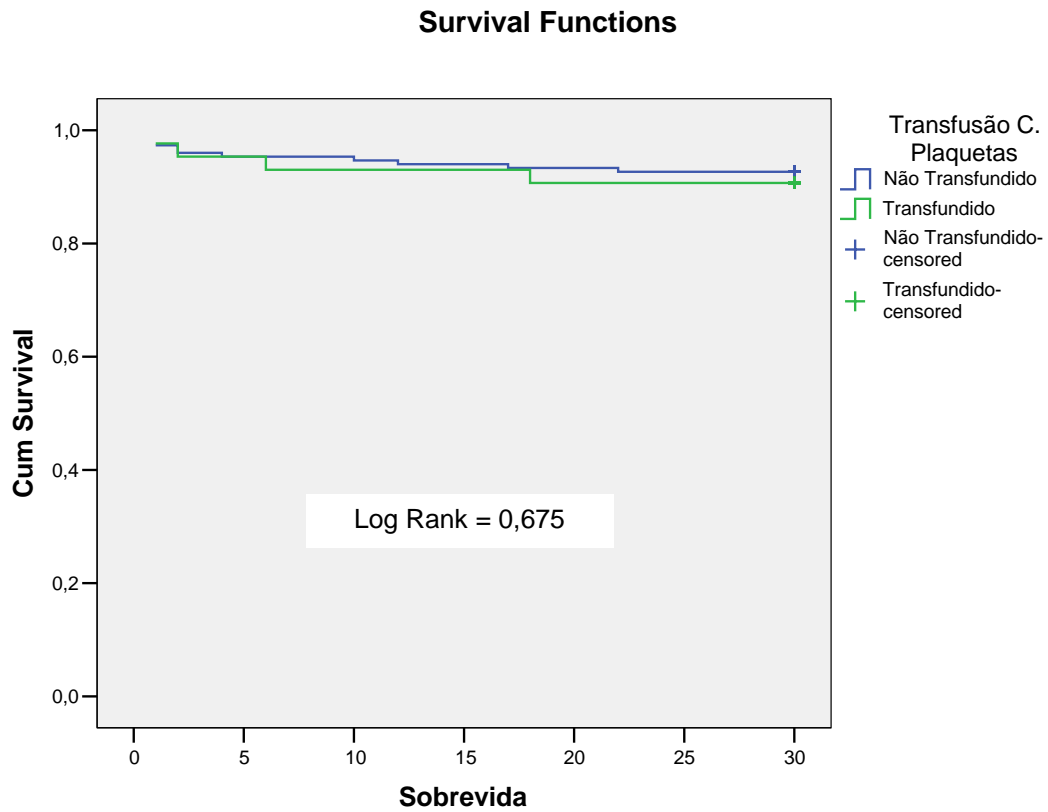
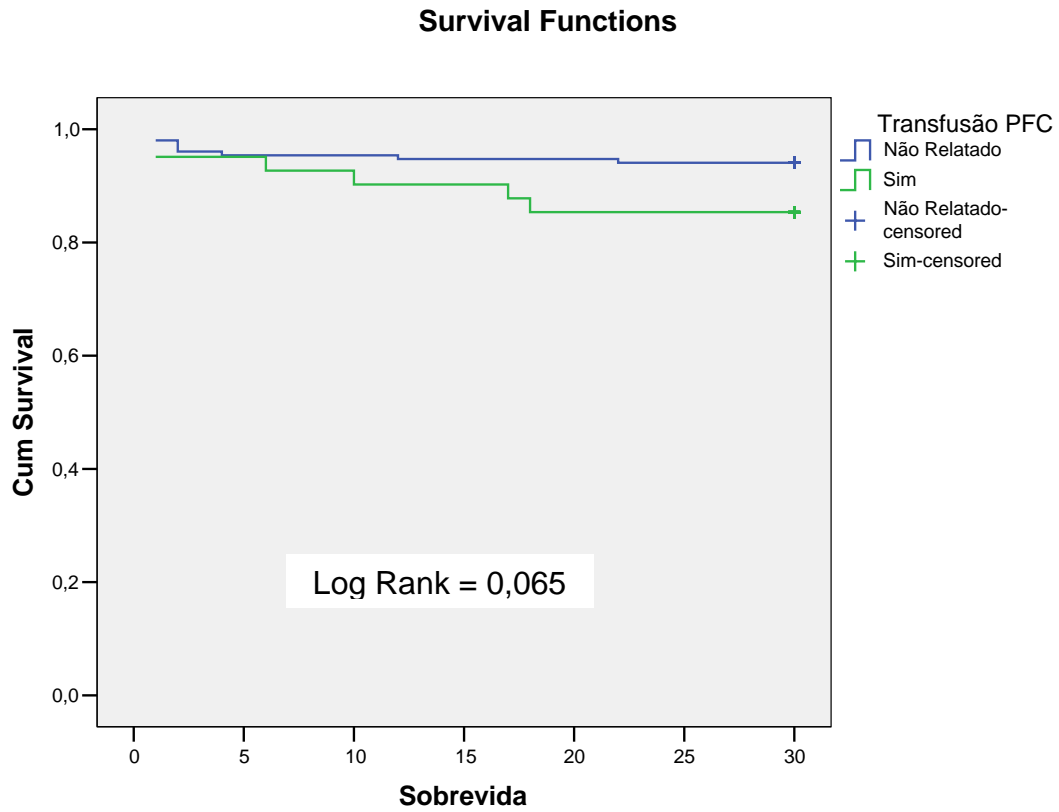


Gráfico 9 – Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que receberam ou não transfusão de concentrado de plaquetas durante a internação.



**Gráfico 10 – Curva de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier de pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, atendidos na cidade de Rio Branco/AC, no período de 2007 a maio de 2011, e que receberam ou não transfusão de plasma fresco congelado durante a internação.**





## 9. Discussão

A dengue é uma doença infecciosa que vem apresentando um comportamento de incidência persistente, principalmente em países em desenvolvimento. Nestes países, mesmo com o crescimento econômico recente, não tem conseguido êxito no controle desta doença, que de surtos epidêmicos, vem evoluindo com tendência a perda da sazonalidade, com aumento de casos novos e recidivas. Todos estes fatores vêm contribuindo para o aumento na frequência de complicações e no surgimento das formas graves. As unidades de saúde nem sempre contam com leitos suficientes para o atendimento da demanda com subsequente lotação dos hospitais, pronto-socorros e unidades de pronto-atendimento. A falta de subsídios técnicos e bases científicas para condução adequada dos casos com manifestação hemorrágica, principalmente nas condutas transfusionais podem assim estar contribuindo para os casos fatais que poderiam ser evitados.

A estrutura física e apoio técnico laboratorial também devem ser levados em consideração quando abordamos doenças infecciosas em nosso país. Há uma necessidade urgente de ampliarmos esta cobertura a nível nacional, haja visto a identificação destes casos em todo o Brasil.

Em nossa amostra aproximadamente 25% dos pacientes com quadro clínico de dengue foi realizado a sorologia. Semelhantemente ao nosso estudo Lye e colaboradores (2009), relatam que a positividade da sorologia para dengue em adultos é da ordem de 50% destes pacientes. Já Makroo e colaboradores (2007) refere um índice de positividade de 92,9% dos casos suspeitos.

Chairulfatah e colaboradores (2003) fizeram uma análise simples comparativa de proporções de positividade de sorologia para dengue de acordo com as várias técnicas empregadas, baseadas no teste da inibição da hemoaglutinação, teste de enzima imunoensaio para IgG e IgM. Ele descreve positividade entre 40% a 100% dos casos suspeitos quando incluídas todas as faixas etárias.

Com relação à distribuição da dengue segundo gênero, a literatura também apresenta dados heterogêneos. Em nosso estudo tivemos uma predominância do sexo feminino com 57%, versus 48% encontrado por Chairulfatah e colaboradores

(2003). Brito (2007) relata que a distribuição por sexo dos casos em Recife de dengue foi proporcional, porém aumenta para 70% de prevalência nas mulheres na forma hemorrágica. Outro autor Chaudhary e colaboradores (2006) encontraram uma proporção maior em homens (2:1) e que aumenta também nos casos de FHD.

A média de idade em nosso estudo ficou em 38,2 anos (I.C. 95% entre 35,3 a 41,2 anos), acima do relatado por Brito (2007) com 13 anos, Chaudhary e colaboradores (2006) com 25 anos e Makroo e colaboradores (2007) com média de 27 anos, porém mais próximo da idade encontrada por Lye e colaboradores (2009) com 32 anos (I.C. 95% 17 a 57).

Na avaliação da distribuição das manifestações clínicas Brito (2007) relata que febre (97%), cefaléia (92%) e dor retro-orbitária (82%) foram as mais frequentes tanto na forma clássica como na hemorrágica. Chaudhary e colaboradores (2006) relatam a presença de febre (100%), rash cutâneo (50%) e cefaléia (34%), como as mais frequentes. Em nosso estudo encontramos as seguintes frequências mais comuns: cefaléia (58,0%), mialgia (56,0%) e febre (52,3%).

Na análise das manifestações de sangramento em nosso estudo encontramos dados que diferem da literatura. Enquanto que em nossa casuística o sangramento ocorreu em 35,8% dos casos sendo que petúquia, gengivorragia e epistaxe foram os sítios mais freqüentes, Chuamsunrit e colaboradores (2000) encontraram 50,2% de manifestação hemorrágica, em 175 pacientes pediátricos e que petúquia, epistaxe e hematemese foram as mais frequentes. Chairulfatah e colaboradores (2003) revelou que o sangramento ocorreu em 6% dos casos sendo o sítio gastrointestinal mais frequente manifestando-se com hematêmese e melena. Makroo e colaboradores (2007) relata 15,1% dos pacientes manifestaram sangramento, sendo petúquia (9,3%) e epistaxe (2,7%) as ocorrências mais comuns.

Brito (2007) cita que os sítios mais frequentes de sangramento foram: gengivorragia (10%), epistaxe (7%) e petúquia (3%), tanto na forma clássica como hemorrágica da dengue, e Lye e colaboradores (2009) citam gengivorragia (85%) e epistaxe (16%) como mais freqüentes.

Chaudary e colaboradores (2006) concluíram em seu trabalho com 245 pacientes avaliados que não há correlação entre a manifestação hemorrágica e a

contagem sérica das plaquetas descrevendo que em 81/245 (33,0%) com contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm<sup>3</sup> de sangue não apresentavam sangramentos.

Esta diferença nas proporções destas manifestações de sangramento pode ser devido a vários motivos, por exemplo: diferença na distribuição de faixa etária e no critério de seleção de pacientes.

Na avaliação de dados laboratoriais Brito (2007) descreve alterações das transaminases em mais de 80% dos casos, assim como foi encontrado em nosso estudo que 95% dos casos apresentavam AST entre 140,7 a 478 e ALT entre 105,6 a 229,7. Chaudhary e colaboradores (2006) relatam que a contagem média das plaquetas na admissão foi de 28.000/mm<sup>3</sup> de sangue, e que não difere do valor encontrado em nosso trabalho (26.368), porém Lye e colaboradores (2009) citam uma média de contagem de 15.000/mm<sup>3</sup> de sangue.

A presença de alterações no hematócrito também apresentaram dados discrepantes. Em nosso estudo 45% dos pacientes apresentaram anemia durante algum momento da internação. Chaudhary e colaboradores (2006) descreve um hematócrito médio de 35,4%. A média de valores de parâmetros hematimétricos na admissão não traz informações importantes, pois o paciente pode dar entrada com hematócrito normal, por desidratação prévia à internação, e durante o tratamento com a hidratação com uso de cristaloides leva à queda do valor de hematócrito. Além disto, sangramentos podem ocorrer durante a internação com consequente queda dos valores hematimétricos e que pode posteriormente levar à transfusão subsequente.

No estudo de Chuamsunrit e colaboradores (2000) descrevem que 10,6% dos pacientes receberam alguma forma de transfusão, e destes 6,9% receberam transfusão de concentrado de plaquetas, 5% de plasma fresco congelado e 3,1% de concentrado de hemácias. Chaudhary e colaboradores (2006) relatam que 100% de seus pacientes receberam concentrado de plaquetas, sendo que 31,8% foram considerados transfusão inapropriada e 26,9% receberam plasma fresco congelado. Lye e colaboradores (2009) relatam 12,6% de pacientes receberam transfusão de plaquetas, enquanto de Makroo e colaboradores (2007) encontraram 42,6% de pacientes que receberam transfusão de concentrado de plaquetas, 5% recebeu plasma e 2,2% concentrado de hemácias. Chairulfatah e colaboradores (2003)

referem 12% de transfusão de concentrado de plaquetas e não observou diferença na manifestação hemorrágica quando comparado ao grupo que não recebeu transfusão de plaquetas, mesmo com plaquetopenia inferior a  $25.000/\text{mm}^3$ . Porém analisando a tabela apresentada no estudo observamos que 56,5% dos pacientes que receberam transfusão de concentrado de plaquetas apresentavam contagem de plaquetas superior a  $100.000/\text{mm}^3$  e 1,4% apresentava algum tipo de sangramento.

Em nosso estudo encontramos que 32,1% dos pacientes receberam alguma forma de transfusão e destes 22,3% receberam concentrado de plaquetas, 21,2% de plasma fresco congelado e apenas 2,6% receberam concentrado de hemácias. Se fizermos um estudo comparativo desta exposição à transfusão no nosso grupo de estudo vemos que a diferença na taxa de transfusão e o risco subsequente de exposição às doenças transmissíveis por transfusão são maiores quando comparado ao grupo de Chuamsunrit e colaboradores (2000) apresentando um p-valor  $< 0,0001$  e uma odds ratio de 3,98 (I.C 95% 2,21 a 7,16).

Thomas e colaboradores (2009) conduziram um estudo observacional em pacientes acima de 15 anos de idades, a respeito da transfusão de concentrado de plaquetas, nos casos de sangramentos, submetidos a procedimentos invasivos, com contagem de plaquetas abaixo de  $5.000/\text{mm}^3$  de sangue, ou abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$  de sangue com fatores de risco associados. Este mesmo autor descreve que a contagem de plaquetas abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$  de sangue foi encontrado em 47,1% e 9 de 350 casos foram transfundidos com plaquetas, com uma média de 3,66 UI por paciente (variação entre 2,8 a 13,2), 3 receberam concentrado de hemácias e 2 receberam plasma fresco congelado.

Chaudhary e colaboradores (2006) relatam que em seu estudo 3,4 UI de concentrado de plaquetas foram infundidas por paciente, um número bem menor do que encontrado em nosso estudo que ficou em 7,5 UI/paciente.

Chuamsunrit e colaboradores (2000) relatam uma mortalidade de 1,14%, Thomas e colaboradores (2009) referem  $< 1\%$  e Chaudary e colaboradores (2006) descrevem uma mortalidade de 2%, todas mais reduzidas que aquelas observadas em nosso estudo em Rio Branco, 7,3%.

Quando analisamos o efeito conjunto de algumas variáveis independentes na análise de sobrevida, podemos observar que algumas destas variáveis como faixa

etária, presença de comorbidades e a presença ou não de disfunção cardio-respiratória, além de níveis de transaminases acima ou abaixo do valor referido, podem modificar a sobrevida destes pacientes.

Na avaliação da sobrevida média estimada dos pacientes com dengue com manifestação hemorrágica, a presença de comorbidades, disfunção cardíaco-respiratória, AST acima de 459 UI/L e ALT acima de 282 UI/L estiveram associadas à menor sobrevida de nossa casuística. Alguns autores como (Nundy e colaboradores, 2008) já apontavam indícios de que as transaminases elevadas significaria um pior prognóstico. Na análise multivariada observamos que, apenas a manifestação clínica de disfunção cardio-respiratória, em algum momento da evolução da doença, se manteve como critério preditor para uma menor sobrevida. No caso específico das transaminases que perde sua importância na análise de regressão de Cox, em nosso estudo, observamos que pode ser explicada pois a sua dosagem na admissão nos serviços de urgência e emergência não fazem parte da rotina e por isso mesmo nem todos os pacientes tiveram a dosagem das transaminases realizadas.

A transfusão de concentrado de plaquetas não modificou a sobrevida destes pacientes mesmos nos diversos estratos. Os pacientes que receberam plasma fresco congelado tiveram uma sobrevida reduzida em quase todos os estratos, porém sem significância estatística. Os pacientes com níveis de AST acima de 459 UI/L e que receberam transfusão de plasma fresco congelado apresentaram uma menor sobrevida, com significância estatística. Isto pode ter acontecido, pois neste caso poderíamos supor que a função hepática destes pacientes poderia estar em piores condições e conseqüentemente levando a uma necessidade de quantidade maior e/ou com intervalos menores.

Há uma necessidade de identificarmos e classificar melhor a manifestação hemorrágica da dengue. A febre hemorrágica da dengue (FHD) já está bem definida e não questionamos a conduta transfusional nestes casos, porém aqueles que não são classificadas como FHD e apresentam sangramentos ou contagem de plaquetas baixas devem ser melhor avaliadas a fim de evitarmos práticas hemoterápicas inapropriadas. A presença de disfunção cardiorespiratória se demonstrou como forte preditora para uma menor sobrevida. Assim pacientes que apresentem taquicardia,

hipotensão, sinais clínicos de desidratação ou hipovolemia, como diminuição da diurese, além da manifestação da dispnéia ou insuficiência respiratória merecem atenção redobrada e talvez uma internação precoce em ambiente de terapia intensiva seja uma boa conduta.

Uma melhor avaliação deverá ser realizada futuramente para que possamos determinar se as outras variáveis: faixa etária, presença de comorbidades e altos níveis de transaminases seriam ou não considerados bons preditores para a sobrevida em pacientes com dengue com manifestação hemorrágica. A transfusão de concentrado de plaquetas não melhorou a sobrevida dos pacientes, devendo sua utilização ser questionada para estes casos, principalmente se considerarmos os riscos inerentes a qualquer transfusão de componentes sanguíneos. A utilização de plasma também deveria seguir a mesma recomendação, e principalmente em pacientes com elevação de transaminases, nos quais esta opção terapêutica deve ser melhor avaliada e devemos tentar identificar critérios clínicos mais precisos e determinar uma dose e intervalos mais adequados.

## **10. Conclusão**

A presença de disfunção cardiorespiratória se mostrou forte preditora para um pior prognóstico na evolução dos pacientes com manifestação hemorrágica na dengue, porém novos estudos com casuísticas maiores serão necessários.

A transfusão de concentrado de plaquetas e de plasma não é indicada para os casos de dengue com manifestação hemorrágica (sangramento ou contagem de plaquetas inferior a  $100.000/\text{mm}^3$  de sangue). Para os casos de plasma com transaminases bem elevadas devemos aguardar futuros estudos para chegarmos a uma conclusão mais adequada.

## Referências

Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Kowsathit P and Chantarojsiri T- Transfusion Requirements In Patients With Dengue Hemorrhagic Fever - Southeast Asian J Trop Med Public Health, Vol 31 (Numero 1) 10 – 14, Março 2000.

Dengue: diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão – 3ª edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 28 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Halstead SB. Dengue in the Americas and Southeast Asia: Do they differ? Rev Panam Salud Publica. 2006;(6):407–15.

Halstead SB. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. Am J Epidemiol 1981; 114:632-48.

Halstead, SB; Streit, TG; Lafontant JG, Putvatana, R; Russell, K; Sun, W; Thasan, KN; Hayes CG; Watts, DM. Haiti: Absence of Dengue Hemorrhagic Fever Despite Hyperendemic Dengue Virus Transmission – Am. J. Trop. Med. Hyg., 65(3), 2001, pp. 180–183.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Censo 2010-IBGE - [http://www.censo2010.ibge.gov.br/dados\\_divulgados/index.php?uf=00](http://www.censo2010.ibge.gov.br/dados_divulgados/index.php?uf=00) (acessado em 25/01/11).

Lupi, O, Carneiro CG, Coelho ICB. Manifestações mucocutâneas da dengue. An Bras Dermatol. 2007;82(4):291-305.

Lye, DC; Lee, VJ; Sun, Y; Leo YS - Lack of Efficacy of Prophylactic Platelet Transfusion for Severe Thrombocytopenia in Adults with Acute Uncomplicated Dengue Infection - Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1262–5.

Makroo RN, Vaina V, Kumar P, Kanth RK. Role of Platelet Transfusion in the management of dengue patients in a tertiary care hospital – Asian J Transf Sci – vol 1, Issue (1) 4–7 – January 2007.

Mondini A & Chiaravalloti-Neto F. - Variáveis socioeconômicas e a transmissão de dengue - Rev Saúde Pública 2007; 41(6): 923-30.

Nogueira RMR, Araujo JMG, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986 – 2006. Rev Panam Salud Publica. 2007;22(5):358–63.

Nundy,S; Medappa, N; Smith, J; Zaidi, AKM; Warrel, D. Dengue fever – predictors of disease severity and their influence on management - The Ceylon Medical Journal, Volume 53, No.3, September 2008, Quarterly ISSN 0009–0875.

Plano de Contingência/Operacional – Enchentes – 2008 – Prefeitura Municipal de Rio Branco.[http://www.bombeiros.ac.gov.br/doc/contingencia\\_enchentes2008.pdf](http://www.bombeiros.ac.gov.br/doc/contingencia_enchentes2008.pdf)  
Prefeitura Municipal Rio Branco – aspectos geográficos atualizado em 08/02/09 - [http://www.riobranco.ac.gov.br/v4/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5&Itemid=12](http://www.riobranco.ac.gov.br/v4/index.php?option=com_content&view=article&id=5&Itemid=12) (acessado em 25/01/11).

S.K. Kabra, SK, Madhulika YJ, Tripathi P, Singhal T, Broor S, Dar L, Seth V - Role of Platelet Transfusion in Dengue Hemorrhagic Fever - Indian Pediatrics Volume (35) 452-455, Maio 1998

Secretaria de Estado da Saúde do Mato Grosso do Sul - [http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=vis&site=116&id\\_comp=874&id\\_reg=3656&voltar=lista&site\\_reg=116&id\\_comp\\_orig=874](http://www.saude.ms.gov.br/index.php?templat=vis&site=116&id_comp=874&id_reg=3656&voltar=lista&site_reg=116&id_comp_orig=874) (acessado em 25/01/2011.)

Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle de Dengue. [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela\\_dengue2007.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_dengue2007.pdf) (acessado em 03/Jun/2010)



Sellahewa KH; Samaraweera N; Thusita KP; Fernando JL - Is fresh frozen plasma effective for thrombocytopenia in adults with dengue fever? A prospective randomised double blind controlled study – Ceylon Med J; 53(2): 36-40, 2008 Jun.

Singhi S, Kisson N, Bansal A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S22-35.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan/Datasus/Ministério da Saúde–<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/dengue/bases/denguebrnet.def> (acessado em 03/06/2010)

Teixeira MG et al. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 25 Sup 1:S7-S18, 2009

Terry SI, Golden MHN, Hanchard B, Bain B. Adult Reye's syndrome after dengue. Gut British Medical Journal 1980; 24:436-8.

Vasconcelos, PFC; Lima JWO; Raposo, ML; Rodrigues, SG; Rosa, JFST; Amorim, SMC; Rosa, EST; Moura, CMP; Rosa NF; Rosa, APAT – Inquérito sorológico epidemiológico na Ilha de São Luis durante epidemia de dengue no Maranhão - Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 32 (2): 171-179, mar-abr, 1999.

Wikipédia a enciclopédia livre - [http://pt.wikipedia.org/wiki/Rio\\_Branco#Clima](http://pt.wikipedia.org/wiki/Rio_Branco#Clima) (acessado em 25/01/2011)

Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, Chau NV, Chambers M, Stepniewska K, Farrar JJ, Levin M. Coagulation Abnormalities in Dengue Hemorrhagic Fever: Serial Investigations in 167 Vietnamese Children with Dengue Shock Syndrome - Clinical Infectious Diseases 2002; 35:277–85.

Chairulfatah A, Setiabudi D, Agoes R and Colebunders R. Thrombocytopenia and Platelet Transfusions in Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome - Dengue Bulletin – Vol 27: 138-143, dezembro 2003.

Brito CAA, Albuquerque MFMP e Lucena-Silva N. Dengue: perfil clínico-epidemiológico, laboratorial e avaliação de fatores de risco em uma coorte prospectiva entre pacientes adultos em Recife, Nordeste do Brasil. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu, Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 2007, 80 p.

R. Chaudhary et al. / Transfusion and Apheresis Science 35 (2006) 239–244. Prospective observational study of low thresholds for platelet transfusion in adult dengue patients.

Thomas L; Kaidomar S; Kerob-Bauchet B; Moravie V; Brouste Y; King JP; Schmitt S; Besnier F; Abel S; Mehdaoui H; Plumelle Y; Najjoullah F; Fonteau C; Richard P; Césaire R; Cabié A - Transfusion; 49(7): 1400-11, 2009 Jul.

## Anexos

### Anexo I – Formulário para avaliação da transfusão de concentrado de plaquetas na Dengue com manifestação hemorrágica

Nome (iniciais): \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Tipagem ABO/RH: \_\_\_\_\_

Data Nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Data Internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sintomas mais freqüentes: ( ) cefaléia ( ) mialgia ( ) febre alta ( $\geq 38^\circ \text{C}$ )

Sintomas menos freqüentes: ( ) dor retro-orbitária ( ) artralgia ( ) exantema ( ) prurido

#### Manifestação Hemorrágica:

( ) petéquias em ( ) mmss ( ) mmii ( ) tronco ( ) abdome ( ) face e pescoço

( ) epistaxe ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++ ( ) gengivorragia ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++

( ) hematúria ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++ ( ) melena ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++

( ) hematêmese ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++ ( ) metrorragia ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++

( ) prova do laço positiva ( )+ ( )++ ( )+++ ( )++++

#### Sinais de extravasamento plasmático:

( ) hemoconcentração Data: \_\_\_\_\_ ( ) hipoalbuminemia Data: \_\_\_\_\_

( ) instabilidade hemodinâmica Data: \_\_\_\_\_ ( ) hipotensão arterial Data: \_\_\_\_\_

( ) taquisfigmia Data: \_\_\_\_\_ ( ) choque Data: \_\_\_\_\_

#### Outros sinais e sintomas:

( ) vômitos ( ) dor abdominal intensa ( ) letargia ( ) hepatomegalia dolorosa ( ) desconforto respiratório

#### Complicações:

( ) SNC Data: \_\_\_\_\_ ( ) Disfunção Cardiorrespiratória Data: \_\_\_\_\_

( ) Insuficiência Hepática Data: \_\_\_\_\_ ( ) ascite Data: \_\_\_\_\_

( ) Hemorragia Digestiva Data: \_\_\_\_\_ ( ) derrames pleural Data: \_\_\_\_\_

( ) derrame pericárdico Data: \_\_\_\_\_ ( ) Leucopenia  $< 1.000/\text{mm}^3$  Data: \_\_\_\_\_

( ) Plaquetopenia  $< 50.000/\text{mm}^3$  Data: \_\_\_\_\_

( ) Transferência para UTI Data: \_\_\_\_\_ ( ) Alta Data: \_\_\_\_\_

( ) Óbito Data: \_\_\_\_\_ ( ) Outras intercorrências Data: \_\_\_\_\_

Especifique: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

<b>Data</b>							
<b>Hemácias</b>							
<b>Hemoglobina</b>							
<b>Hematócrito</b>							
<b>Leucócitos</b>							
<b>Bastonetes</b>							
<b>Segmentados</b>							
<b>Eosinófilos</b>							
<b>Basófilos</b>							
<b>Linfócitos</b>							
<b>Monócitos</b>							
<b>Outras Células</b>							
<b>Plaquetas</b>							
<b>Data</b>							
<b>Hemácias</b>							
<b>Hemoglobina</b>							
<b>Hematócrito</b>							
<b>Leucócitos</b>							
<b>Bastonetes</b>							
<b>Segmentados</b>							
<b>Eosinófilos</b>							
<b>Basófilos</b>							
<b>Linfócitos</b>							
<b>Monócitos</b>							
<b>Outras Células</b>							
<b>Plaquetas</b>							



## **Anexo II – Termo de Compromisso**

Venho através deste termo de compromisso que eu, Denys Eiti Fujimoto, medico, aluno regularmente matriculado sob o número 201020505 01 do curso de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre – UFAC, para obtenção do título de Mestrado em Saúde Coletiva, através do projeto de pesquisa “Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas na dengue com manifestação hemorrágica”, e meu orientador Prof. Dr. Sergio Koifman, nos comprometemos a zelar pelas informações e assegurar o sigilo e a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa, respeitando também o código de ética médica.

Por ser verdade, firmo o presente.

-----  
**Denys Eiti Fujimoto**  
**Mestrando**

-----  
**Prof. Dr. Sergio Koifman**  
**Orientador**

**Anexo III – Carta aos Dirigentes das Unidades de Saúde****UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

Rio Branco, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2011.

Ilmo. Sr. Gerente: \_\_\_\_\_

Unidade de Saúde: \_\_\_\_\_

Solicitamos autorização para acesso aos prontuários ou cadastro de dados de notificação de casos de dengue entre os anos 2000 a 2011, identificados, registrados, atendidos ou internados em sua unidade de saúde com o propósito de obtenção de título de Mestre pela Universidade Federal do Acre – UFAC, através do projeto de pesquisa “Avaliação da morbi-mortalidade subsequente à transfusão de concentrado de plaquetas na dengue com manifestação hemorrágica”, sendo que eu o mestrando Denys Eiti Fujimoto e meu orientador Prof. Dr. Sergio Koifman, nos comprometemos a zelar pelas informações e assegurar o sigilo e a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa, respeitando também o código de ética médica.

---

**Denys Eiti Fujimoto**

**Mestrando**

---

**Prof. Dr. Sergio Koifman**

**Orientador**