

BMJ Best Practice

Febre da dengue

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	9
Prevenção primária	9
Rastreamento	10
Prevenção secundária	10
Diagnóstico	11
Caso clínico	11
Abordagem passo a passo do diagnóstico	12
Fatores de risco	17
Anamnese e exame físico	18
Exames diagnóstico	21
Diagnóstico diferencial	24
Critérios de diagnóstico	28
Tratamento	31
Abordagem passo a passo do tratamento	31
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	37
Novidades	45
Acompanhamento	46
Recomendações	46
Complicações	46
Prognóstico	49
Diretrizes	51
Diretrizes de diagnóstico	51
Diretrizes de tratamento	52
Recursos online	54
Referências	55
Imagens	63
Aviso legal	68

Resumo

- ◇ Doença de notificação compulsória. Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes.
- ◇ Endêmica em mais de 120 países, principalmente nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, Caribe, América Latina e algumas regiões nos EUA, África e Oriente Médio.
- ◇ Manifestações graves da dengue são caracterizadas por trombocitopenia acentuada, hemorragia grave, extravasamento plasmático levando a choque ou acúmulo de fluido com desconforto respiratório e insuficiência múltipla de órgãos.
- ◇ Os testes confirmatórios incluem detecção de ácido nucleico ou antígeno viral e sorologia. Difícil de distinguir clinicamente de infecções pelo vírus da Zika ou chikungunya na ausência de teste diagnóstico.
- ◇ Nenhum agente antiviral específico foi desenvolvido. A fluidoterapia meticulosa e a identificação da fase crítica são os aspectos mais importantes do manejo.
- ◇ A vacina tetravalente foi aprovada em alguns países. Outras vacinas candidatas estão atualmente em desenvolvimento clínico.

Definição

Uma infecção arboviral de importância mundial transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes* (principalmente pelo *Aedes aegypti*, mas também pelo *A. albopictus*), um inseto encontrado nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Existem 4 sorotipos antígenicamente distintos do vírus da dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Eles são vírus de ácido ribonucleico (RNA) que pertencem ao gênero *Flavivirus*/família *Flaviviridae*, que também incluem o vírus da febre amarela, o vírus do Nilo Ocidental, o vírus da encefalite japonesa, o vírus da Zika e o vírus da encefalite de Saint Louis.[1] A infecção pelo vírus da dengue causa uma ampla variedade de manifestações clínicas graves e não graves.[2]

Epidemiologia

Cerca de 3.9 bilhões de pessoas apresentam risco de infecção por dengue no mundo todo. O vírus é endêmico em mais de 128 países, incluindo países nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, Caribe, América Latina e algumas regiões nos EUA, África e Oriente Médio. Estima-se que 390 milhões de infecções ocorram anualmente, com 96 milhões de casos se manifestando como doença clínica de qualquer gravidade. Dessas infecções clínicas, 2.4 milhões de casos são encaminhados para hospitais e 0.5 milhão desenvolvem doença grave com uma taxa de letalidade de 2.5%. [5] [6]

Em 2016, grandes surtos foram relatados em todo o mundo. Mais de 2.38 milhões de casos foram reportados nas Américas (só o Brasil contribuiu com aproximadamente 1.5 milhão de casos), com 1032 óbitos. Na região do Pacífico Ocidental, houve relato de mais de 375,000 casos e, em Burkina Faso, na região da África, houve relato de 1061 prováveis casos.[5]

Aproximadamente 90% dos casos de dengue hemorrágica (DH) ocorrem em crianças com menos de 5 anos de idade.[1] A dengue clássica é mais comum em adultos que em crianças.[7] Manifestações graves como a DH e a síndrome do choque da dengue (SCD), bem como outras manifestações incomuns, estão sendo relatadas cada vez mais em regiões anteriormente não afetadas.[8] [9]

Ocorreram diversas epidemias de dengue nos EUA no século 18 e no começo do século 20. Após uma ausência de 56 anos, a dengue ressurgiu em alguns estados dos EUA, como Texas e Havaí; em 2016, houve relato de 990 casos confirmados em laboratório nesse país (uma incidência de 0.31 em cada 100,000 pessoas). O número se reduziu para 348 casos (0.11 caso em cada 100,000 pessoas) em 2017.[10] A DH foi reportada em diversos territórios tropicais dos EUA, incluindo a Flórida, e o vírus DENV-2 foi implicado em alguns desses casos.[5] [6] [11]

A dengue não é transmitida no Reino Unido. Todos os casos relatados foram adquiridos como resultado de viagens a áreas endêmicas. Em 2014, 347 casos individuais de dengue foram observados na Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte, comparado com 541 em 2013.[12]

A idade média agrupada de pacientes infectados é 30.1 anos (54.5% do sexo masculino).[13]

[[HealthMap: interactive map of global dengue activity](#)]

Etiologia

A dengue é causada por 4 sorotipos antígenicamente distintos do vírus da dengue: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Eles são vírus de ácido ribonucleico (RNA) que pertencem ao gênero *Flavivirus*/família

Flaviviridae, que também incluem o vírus da febre amarela, o vírus do Nilo Ocidental, o vírus da encefalite japonesa, o vírus da Zika e o vírus da encefalite de Saint Louis.[1]

Coinfecção com mais de um sorotipo foi relatada em 48% dos surtos. O sorotipo DENV-2 foi o sorotipo em surtos antes do ano 2000, com o sorotipo DENV-3 predominante entre 2000 e 2009 e o DENV-1 como sorotipo predominante após 2010.[13] Todos os 4 subtipos têm a capacidade de causar doença grave; no entanto, há evidências de que sorotipos específicos podem aumentar o risco de infecção grave.[14]

O vetor primário para a disseminação da infecção é o *Aedes aegypti*, um mosquito altamente domesticado que costuma picar durante o dia (mais ativo durante o anoitecer e o amanhecer). No entanto, uma outra espécie, *Aedes albopictus*, também é responsável pela disseminação da dengue. Embora o mosquito seja de origem asiática, já se espalhou para a África, a Europa e os EUA. Viagens internacionais e transportes de mercadorias ajudaram a propagar o vetor e o vírus, tornando a dengue uma infecção global.[1] O mosquito *Aedes* também é um vetor dos vírus Zika e chikungunya.

[Fig-1]

A evolução, adaptação e alteração da virulência da dengue se deram ao longo de séculos. Não há evidência clara sobre a origem do vírus; porém, acredita-se ser da África ou Ásia. Relatou-se que alguns sorotipos possuem ciclos silváticos (ou seja, parte da expectativa de vida do patógeno durante o ciclo entre animais selvagens e o vetor), mas é essencialmente um vírus humano.[11] O vírus passa por um ciclo de desenvolvimento no revestimento das células epiteliais do intestino médio do mosquito antes de ser transmitido para humanos.[15]

Uma variação genética considerável ocorre em cada sorotipo viral, formando, assim, genótipos filogeneticamente distintos. O vírion consiste em 3 proteínas estruturais mais um envelope de lipoproteína e 7 proteínas não estruturais, das quais a proteína não estrutural 1 (NS1) tem importância diagnóstica e patológica. A infecção por qualquer sorotipo confere imunidade permanente para aquele sorotipo específico; no entanto, a proteção cruzada para outros sorotipos dura apenas alguns meses.[1] [2] [16] Alguns estudos mostraram que a infecção pelo sorotipo DENV-1 ou DENV-2 pode resultar em infecção mais grave.[17] [18]

Além da transmissão por mosquito, o vírus da dengue pode ser transmitido por meio de hemoderivados, exposição mucocutânea ou lesão por picada de agulha.[19] [20] Um estudo estima que a capacidade de transmissão da dengue pode chegar a 37% por meio de hemoderivados.[21]

Fisiopatologia

A patogênese está ligada à resposta imune do hospedeiro, que é ativada pela infecção pelo vírus da dengue.[22] A infecção primária geralmente apresenta natureza benigna; no entanto, a infecção secundária por um sorotipo diferente ou várias infecções por sorotipos diferentes pode causar uma infecção grave, que pode ser classificada como dengue hemorrágica (DH) ou síndrome do choque da dengue (SCD), dependendo dos sinais clínicos. O período de incubação dura de 4 a 10 dias.

Anticorpos não neutralizadores com reatividade cruzada eliciada por uma infecção primária prévia estão envolvidos no fenômeno de anticorpos potencializadores da infecção (ADE), que causa uma carga viral pesada. As células da linhagem monócito-macrófago são os principais locais de replicação viral, mas o vírus pode infectar outros tecidos do corpo, como o fígado, o cérebro, o pâncreas e o coração.[23] [24] [25]

As células dendríticas que apresentam antígeno, a resposta imune humoral e a resposta imune mediada por células estão envolvidas na patogênese. A proliferação das células T de memória e a produção de

citocinas pró-inflamatórias levam à disfunção da célula endotelial vascular, o que resulta em extravasamento plasmático. Ocorre uma alta concentração de citocinas, como a gamainterferona, o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e a interleucina-10, bem como níveis reduzidos de óxido nítrico e alguns fatores complementares. O NS1 é um modulador da trajetória complementar e desempenha um papel em baixos níveis de fatores complementares.[23] [26] Após a infecção, os anticorpos específicos com reatividade cruzada, assim como as células T CD4+ e CD8+ permanecem no corpo por anos.[2]

O extravasamento vascular é a característica marcante da DH e da SCD e causa um aumento do hematócrito, hipoalbuminemia e o desenvolvimento de derrames pleurais ou ascite. Os dados preliminares sugerem que a disfunção transitória da camada do glicocálice endotelial leva ao extravasamento vascular.[27] Há também uma tendência de hemorragia associada à trombocitopenia grave e a distúrbios de coagulação.[1] [23]

Em infecções graves, a perda do fluido intravascular leva à hipoperfusão tecidual, resultando em acidose láctica, hipoglicemia, hipocalcemia e, por fim, falência múltipla de órgãos.[1] A disfunção múltipla de órgãos, incluindo miocardite, encefalopatia e necrose das células do fígado, também pode resultar de danos virais diretos e à subsequente inflamação dos tecidos.[1] [24] [25]

Os lactentes podem desenvolver infecção grave por dengue durante uma infecção primária (geralmente de natureza benigna) decorrente de uma transferência transplacentária de anticorpos maternos de uma mãe imune, o que subsequentemente amplificará a resposta imune do lactente à infecção primária.[23]

A coinfeção com chikungunya ou vírus da Zika (ou ambos) é possível.[28] [29] A coinfeção com malária também é possível.[30]

Polimorfismo no TNF-alfa (-308) tem sido associado com suscetibilidade à dengue.[31] [32]

Classificação

Organização Mundial da Saúde (OMS): definição de caso (2009)[2]

A definição de caso da dengue de 1997 (abaixo) é limitada em termos de complexidade e aplicabilidade. Essa limitação levou a uma nova classificação da OMS na qual a gravidade da dengue é dividida em dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave. Embora a OMS ainda dê suporte a ambas as definições de caso, há maior inclinação para a definição de caso de 2009 em virtude da sua facilidade de uso. Um estudo demonstrou que a classificação revisada tinha um potencial maior em facilitar o tratamento e vigilância de casos de dengue e que ela foi mais sensível que a definição de caso de 1997 quanto ao reconhecimento precoce da doença.[3]

Dengue sem sinais de alerta:

- Febre e 2 dos sintomas a seguir:
 - Náuseas/vômitos
 - Erupção cutânea
 - Dores
 - Leucopenia
 - Prova do laço positiva.

Dengue com sinais de alerta:

- Dengue (como definida acima) com qualquer um dos seguintes sintomas:
 - Dor ou sensibilidade abdominal
 - Vômito persistente
 - Acúmulo de fluido clínico (por exemplo, ascite, derrame pleural)
 - Sangramento das mucosas
 - Letargia/inquietação
 - Aumento do fígado >2 cm
 - Laboratório: aumento do hematócrito concomitante com rápida diminuição na contagem plaquetária.
- Os sinais de alerta requerem observação rigorosa e intervenção médica.

Dengue grave:

- Dengue com pelo menos 1 dos seguintes:
 - Extravasamento plasmático grave causando choque (síndrome do choque da dengue) ou acúmulo de fluido com dificuldade respiratória
 - Sangramento grave (conforme avaliado por um médico)
 - Comprometimento grave de órgãos (ou seja, aspartato transaminase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT] 1000 ou superior, diminuição da consciência, insuficiência de órgãos).

Organização Mundial da Saúde (OMS): definição de caso (1997)[2]

A classificação tradicional é dividida em dengue, dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue.

Dengue:

- Definida pela presença de febre e 2 ou mais dos seguintes (mas não preenchendo a definição de caso da dengue hemorrágica):
 - Dor retro-orbital ou ocular
 - Cefaleia
 - Erupção cutânea
 - Mialgia
 - Artralgia
 - Leucopenia
 - Manifestações hemorrágicas (por exemplo, prova do laço positiva, petéquias, púrpura/ equimoses, epistaxe, sangramento gengival, sangue no vômito/urina/fezes, sangramento vaginal).

Dengue hemorrágica (DH):

- Febre durando entre 2-7 dias
- Evidência de manifestações hemorrágicas ou prova do laço positiva
- Trombocitopenia

- Evidência de extravasamento plasmático demonstrado por hemoconcentração, derrame pleural ou ascite.

Síndrome do choque da dengue (SCD):

- Apresenta todos os critérios de DH associados a insuficiência circulatória, conforme evidenciado por:
 - Pulso rápido e fraco e pressão de pulso baixa, ou
 - Hipotensão específica da idade, pele sudorética e fria e inquietação.

Prevenção primária

A Organização Mundial da Saúde recomenda estratégias para a prevenção e o controle da infecção por dengue.[1] [2] e regiões endêmicas de dengue também tendem a criar seus próprios programas e iniciativas de prevenção. O principal ponto para todos os programas de prevenção é a vigilância da doença, a fim de detectar a ocorrência de epidemias de dengue. As comunidades em regiões endêmicas de dengue devem ser educadas sobre a infecção pelo vírus da dengue, como reconhecer os sintomas e como prevenir sua transmissão.

As medidas de prevenção incluem:[1]

- Remover regularmente todas as fontes de água parada a fim de evitar o estabelecimento de criadouros do mosquito
- Evitar as picadas do mosquito usando roupas adequadas para cobrir as áreas expostas da pele, sobretudo durante o dia, e o uso de inseticidas, repelentes de mosquito, espirais mata-mosquitos e mosquiteiros
- Usar mosquiteiros e espirais perto de pessoas doentes com dengue para evitar que os mosquitos piquem pessoas doentes e transmitam a infecção.

N,N-diethyl-meta-toluamida (DEET) geralmente é o repelente preferencial; no entanto há dados que dão suporte ao uso de picaridina como agente de segunda linha.[47]

Vigilância e controle vetorial (por exemplo, peixes larvófagos, bactérias produtoras de endotoxinas) e o manejo ambiental (por exemplo, remoção de criadouros do mosquito) também são importantes.[27]

Há diversas iniciativas globais para testar mosquitos geneticamente modificados a fim de ajudar a deter a disseminação da dengue e de outras doenças.[48] Um estudo na Nicarágua e México envolvendo prevenção da produção de mosquito sem uso de químicos constatou que a mobilização da comunidade pode adicionar eficácia ao controle de vetores da dengue.[49]

A vacina tetravalente (Dengvaxia®) foi aprovada em alguns países. Ela foi aprovada na Europa no final de 2018, mas ainda não está disponível nos EUA. A vacina, também conhecida como CYD-TDV é do tipo viva atenuada recombinante. Ela é aprovada para a prevenção da dengue causada pelos sorotipos 1, 2, 3 e 4 do vírus da dengue em pessoas de 9 a 45 anos de idade com infecção prévia por este vírus e que vivem em áreas endêmicas. É administrada como uma série de 3 doses em 0, 6 e 12 meses.[50] O Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) da Organização Mundial da Saúde recomenda que a vacina só deve ser usada em pessoas já infectadas com o vírus da dengue (soropositivas) identificado por uma estratégia de rastreamento pré-vacinação adequada. Isso pode ser difícil de se conseguir na prática, considerando que não há nenhum teste laboratorial remoto adequado disponível. A recomendação é baseada em análises de acompanhamento em longo prazo que revelaram que a eficácia da vacina foi menor entre os pacientes soronegativos nos primeiros 25 meses após a primeira dose da vacina, e um risco aumentado de dengue grave e hospitalização nos pacientes soronegativos iniciando-se aproximadamente 30 meses após a primeira dose.[51]

Uma revisão sistemática e uma metanálise de crianças e adolescentes com idades entre 2 e 17 anos constatou que a eficácia global da vacina é de 60% após 3 doses ao longo de um período de acompanhamento de 13 meses. A eficácia sorotipo-específica foi mais alta para o sorotipo 3 (75%) e sorotipo 4 (77%). A imunogenicidade foi mais alta para o sorotipo 2 e o sorotipo 3. A vacina foi considerada relativamente segura, pois foi constatado que ela provoca muito menos efeitos adversos em comparação com outras vacinas atualmente administradas a crianças (por exemplo, tétano, difteria). Os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e a dor no local da injeção.[52]

Outras vacinas candidatas estão atualmente em desenvolvimento clínico.[53]

[Centers for Disease Control and Prevention (CDC): dengue - prevention]

Rastreamento

O rastreamento não é aplicável, pois a infecção por dengue é uma doença transmissível; no entanto, as populações podem ser rastreadas para fins epidemiológicos ou para verificar exposição prévia ao vírus da dengue.

Prevenção secundária

A recorrência é possível com sorotipos distintos de vírus da dengue, levando a uma infecção secundária; por isso, as principais medidas de prevenção utilizadas devem ser seguidas após a recuperação de uma infecção inicial.

Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.^[2]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 21 anos apresenta história de 3 dias de febre alta contínua. Ele relata dores generalizadas que se iniciam na coluna lombar, uma cefaleia mais intensa na parte frontal da cabeça e uma dor retro-orbital que piora com o movimento ocular. Apresenta redução do apetite, mas ele consegue tolerar líquidos e não relata nenhum outro sintoma significativo. Ele mora em um subúrbio nos EUA, onde foram relatados vários casos de dengue recentemente. No exame físico, apresentava temperatura de 38.3 °C (101 °F), pressão arterial de 110/80 mmHg e frequência do pulso radial de 92 bpm. Observa-se que ele apresenta um rubor generalizado na pele do corpo todo, o que é mais evidente no rosto, orelhas e lábios, e que embranquece com a pressão do dedo. Suas mãos e pés estão quentes, e o tempo de enchimento capilar é <2 segundos. Ele respira normalmente e sua língua está um pouco seca.

Caso clínico #2

Uma garota de 13 anos apresenta história de 5 dias de febre alta. Ela também relata dor retro-orbital intensa, dores ósseas e articulares, náusea, constipação e dor na parte superior do abdome. Ela já vomitou duas vezes e reclama de sangramento vaginal, o que ela atribui à menstruação. Ela sente tontura e como se fosse desmaiar quando tenta se levantar. Ela urinou apenas duas vezes no dia anterior. No exame físico, ela está febril e parece doente e desidratada. Uma erupção cutânea rubeoliforme com manchas de cor vermelha escura e petéquias pode ser observada em seus membros. Suas mãos e pés estão frios ao toque e apresentam uma cor azulada. O tempo de enchimento capilar é >3 segundos, a frequência respiratória é de 22 respirações por minuto, a frequência do pulso é de 108 bpm, e a pressão arterial em posição supina é de 90/80 mmHg com uma queda postural de 30 mmHg. Seu abdome está levemente distendido, o epigástrio está sensível à palpação e há macicez no flanco.

Outras apresentações

Outras manifestações são menos comuns, mas devem ser consideradas. Deve-se considerar encefalopatia caso o paciente desenvolva níveis alterados de consciência. Especificamente, a encefalopatia hepática deve ser considerada em pacientes que apresentem icterícia ou asterixis (flapping). A encefalite deve ser considerada em pacientes com convulsão. A miocardite deve ser considerada em pacientes com cansaço excessivo ou incomum, desconforto no peito, hipóxia, taquicardia ou bradicardia, ou alterações no eletrocardiograma (ECG; incluindo inversão da onda T ou bloqueios de ramo). Colecistite acalculosa, hepatite, pancreatite aguda ou apendicite aguda devem ser consideradas em pacientes com manifestações gastrointestinais proeminentes (por exemplo, diarreia aquosa, dor no quadrante superior ou inferior direito). Também podem ocorrer rabdomiólise, trombocitopenia persistente e síndrome hemofagocítica.[1] Raramente, infecções por dengue podem ser acompanhadas por bacteremia concomitante. Os fatores de risco podem incluir infecção por dengue grave, idade avançada e a presença de comorbidades.[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A dengue é uma doença de notificação compulsória. Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.^[2]

É difícil fazer um diagnóstico precoce, já que o quadro clínico é semelhante a muitas outras infecções virais e bacterianas. Infecções arbovirais reemergentes, como chikungunya e vírus da Zika, são clinicamente indistinguíveis da dengue sem exames laboratoriais, e é importante diferenciá-las, já que elas podem produzir sintomas similares, especialmente durante a fase aguda.

Os pacientes com dengue podem ser assintomáticos ou apresentar febre não diferenciada (síndrome viral). Quando um paciente apresenta dengue hemorrágica (DH) ou síndrome do choque da dengue (SCD), pode ser difícil diferenciar essas de outras causas de choque. Logo, os exames laboratoriais desempenham um papel valioso no diagnóstico desde o primeiro dia da infecção. Um diagnóstico de DG deve ser considerado em qualquer paciente que apresente febre, rubor generalizado na pele, leucopenia e trombocitopenia.

Chegar a um diagnóstico correto no início da infecção é importante para o tratamento e para evitar complicações.

História

O diagnóstico da dengue deve ser suspeito em qualquer paciente que resida ou tenha estado em países onde a infecção da dengue seja endêmica nas últimas 2 semanas.

Após o período de incubação (4-10 dias), o início dos sintomas geralmente é abrupto. A febre é característica de infecção. Frequentemente, ela tem um início abrupto com picos bem altos de 39.4 °C a 40.5 °C (103 °F a 105 °F). Ela também pode ser bifásica e possuir um padrão remitente ou ser de baixo grau. A febre geralmente dura aproximadamente de 5 a 7 dias, e pode causar convulsões febris ou delírium em crianças pequenas. A rápida defervescência pode indicar que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.^{[2] [9]}

As dores, sobretudo dorsalgia, artralgia, mialgia e dor óssea, são comuns. Cefaleia também é comum, e geralmente é constante e localizada na frente da cabeça. Ela geralmente melhora dentro de poucos dias. A dor retro-orbital grave no movimento ocular ou com pouca pressão aplicada ao globo ocular também é comum. Os sintomas mais comumente relatados são febre (98%), cefaleia (76%), mal-estar (76%) e astenia (74%).^[13]

Sintomas gastrointestinais (por exemplo, anorexia, náusea/vômito, desconforto/dor epigástrica), letargia/inquietação, colapso ou tontura também podem estar presentes. Geralmente os pacientes irão reportar falta de apetite e/ou alterações no paladar. Sintomas gastrointestinais, fraqueza e tontura podem ser mais intensos na DH.

Os sintomas no trato respiratório superior (por exemplo, tosse, faringite) geralmente estão ausentes; no entanto, podem ocorrer de forma atípica na infecção leve.

Exame físico

O rubor difuso na pele do rosto, pescoço e peito se desenvolve precocemente na infecção. Isso se desenvolve em uma erupção cutânea maculopapular ou rubeoliforme envolvendo o corpo todo,

geralmente no terceiro ou quarto dia da febre. O rubor pode embranquecer quando a pele afetada é pressionada.^[54] A erupção cutânea desaparece com o tempo e aparecem como ilhas de áreas pálidas durante a fase convalescente.

[Fig-2]

Os sinais hemorrágicos incluem petéquias, púrpura ou uma prova do laço positiva (realizada inflando-se um manguito de pressão arterial a um ponto médio entre a pressão arterial diastólica e sistólica por 5 minutos; o teste é positivo se ≥ 10 de petéquias por polegada quadrada aparecem no antebraço).

Pode-se manifestar hemorragia mais significativa, como epistaxe, sangramento gengival, hematêmese, melena, sangramento vaginal (em mulheres em idade fértil) ou sangramento de um local de punção venosa. Esses sinais podem ocorrer com a dengue ou DH.^{[1] [2]}

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

Hepatomegalia pode estar presente. O extravasamento plasmático é um sinal de DH, e a evidência clínica disso inclui a presença de ascite, tontura postural ou derrame pleural.^{[1] [2]}

O colapso circulatório (isto é, pele sudorética, pulso fraco e rápido com pressão arterial convergente < 20 mmHg com redução da pressão diastólica, queda postural da pressão arterial > 20 mmHg, tempo de enchimento capilar > 3 segundos, débito urinário reduzido) indica a presença de choque e suporta um diagnóstico de SCD.^{[1] [2]}

As apresentações e complicações raras são incomuns, e o quadro clínico irá depender do sistema de órgãos afetado.^[1] Raramente, infecções por dengue podem ser acompanhadas por bacteremia concomitante. Os fatores de risco podem incluir infecção por dengue grave, idade avançada e a presença de comorbidades.^[4]

Fases da infecção

A infecção por dengue apresenta 3 fases distintas:^[2]

- Febril
- Crítica
- Convalescente.

A fase febril é caracterizada por uma súbita febre alta e desidratação que pode durar de 2 a 7 dias.^[2]

A fase crítica é caracterizada pelo extravasamento plasmático, sangramento, choque e deficiência de órgão, e dura aproximadamente de 24 a 48 horas. Ela geralmente começa em torno do momento da defervescência (embora isso não aconteça sempre), por volta dos dias 3 a 7 da infecção. Sinal de alerta que indica que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção:^{[2] [9]}

- Dor ou sensibilidade abdominal
- Vômito persistente
- Acúmulo de fluido clínico (por exemplo, ascite, derrame pleural)
- Sangramento das mucosas
- Letargia/inquietação

- Aumento do fígado >2 cm
- Laboratório: aumento do hematócrito com rápida diminuição na contagem plaquetária.

Os pacientes com DH/SCD passam por todos os 3 estágios; no entanto, os pacientes com dengue não passam pela fase crítica.[\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[55\]](#)

Investigações laboratoriais

Os exames laboratoriais devem ser solicitados para todos os pacientes que apresentam sinais e sintomas que sugerem infecção com o vírus da dengue. Os testes específicos solicitados irão depender de quais testes estão disponíveis na área local. Nas regiões de baixos recursos, os exames laboratoriais confirmatórios geralmente não estão disponíveis, e os exames laboratoriais básicos devem ser solicitados (por exemplo, hemograma completo incluindo hematócrito e testes da função hepática [TFHs]).

Os resultados desses testes devem ser interpretados com cuidado, levando em conta o quadro clínico. Por exemplo, se um paciente apresentar doença febril aguda e rubor na pele, e for de uma área onde a infecção por dengue é endêmica, a probabilidade de infecção por dengue é alta, e os resultados dos exames laboratoriais básicos podem ser usados para dar suporte ao diagnóstico. No entanto, os exames laboratoriais confirmatórios devem ser solicitados sempre que possível a fim de descartar qualquer diagnóstico diferencial.

Investigações laboratoriais iniciais

Um hemograma completo deve ser solicitado inicialmente para todos os pacientes sintomáticos. Geralmente, leucopenia e trombocitopenia ocorrem logo no segundo dia de febre.[\[1\]](#) A leucopenia, em combinação com uma prova do laço positiva, em uma região endêmica de dengue, tem um valor preditivo positivo de 70% a 80%.[\[56\]](#) [\[57\]](#) A leucopenia (com neutropenia) persiste por todo o período febril. Na dengue clássica, a trombocitopenia geralmente é leve, embora ela também possa ser grave.[\[1\]](#)

O hematócrito também pode aumentar aproximadamente 10% em pacientes com dengue, devido à desidratação.[\[1\]](#) Os testes da função hepática geralmente são elevados, sobretudo a alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase.[\[1\]](#) Não são necessários estudos de coagulação para o diagnóstico, mas eles podem desempenhar um papel útil no manejo da infecção em pacientes com sinais de hemorragia.

Os critérios laboratoriais para o diagnóstico de SCD/DH incluem:[\[1\]](#) [\[2\]](#)

- Trombocitopenia grave, de rápido desenvolvimento
- Diminuição na contagem total de leucócitos e neutrófilos e alteração na razão neutrófilo/linfócito
- Hematócrito elevado (isto é, aumento de 20% desde a linha basal é uma evidência objetiva de extravasamento plasmático)
- Hipoalbuminemia (isto é, albumina sérica <35 g/L [3.5 g/dL] sugere extravasamento plasmático)
- TFHs elevados (ou seja, aspartato aminotransferase [AST]:alanina aminotransferase [ALT] >2).

Investigações de laboratório confirmatórios

Testes confirmatórios devem ser sempre solicitados, se disponíveis.[\[1\]](#) [\[2\]](#) Isso é importante porque a dengue pode ser confundida com muitas outras doenças. Há 4 tipos de testes diagnósticos disponíveis para confirmação da infecção pelo vírus da dengue:

- Isolamento viral
- Detecção do antígeno viral
- Detecção do ácido nucleico viral
- Sorologia (resposta dos anticorpos).

A escolha do teste depende de inúmeros fatores, incluindo disponibilidade local, custo, tempo de coleta da amostra, instalações disponíveis e competência técnica. Enquanto os métodos diretos, como o ácido nucleico viral ou a detecção do antígeno viral são mais específicos, eles são mais caros e mais trabalhosos. Os métodos indiretos (isto é, sorologia) são menos específicos, mas mais acessíveis, rápidos e de menor custo.[2] A identificação do ácido nucleico viral ou do antígeno viral, em combinação com a detecção de uma resposta ao anticorpo (sorologia), é preferível a apenas uma abordagem, se possível.[2] A detecção do ácido nucleico viral e ou antígeno viral é usada principalmente nos primeiros 5 dias da doença, e os testes de sorologia após o quinto dia. Alguns testes diferenciam entre os sorotipos virais; no entanto, isso não é clinicamente útil.

O isolamento viral é possível durante a fase virêmica inicial; no entanto, isso só está disponível em alguns locais, e os resultados geralmente não estão disponíveis em um prazo clinicamente significativo; então, este teste geralmente não é recomendado. Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), sorologia (um único espécime no soro) e teste de antígeno NS1 identificaram com precisão mais de 90% dos casos primários e secundários de dengue durante os primeiros 10 dias da doença em um estudo.[58]

Detecção do antígeno viral:

- A detecção da proteína não estrutural 1 (NS1) usando o ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou kits rápidos é útil para o diagnóstico precoce e pode ser solicitada entre os dias 1 e 5 após o início da doença.[59] Uma amostra de soro deve ser usada. Um resultado positivo confirma o diagnóstico.
- Vantagens: de fácil realização; testes rápidos podem ser usados no campo e fornecer resultados em poucas horas; o diagnóstico precoce é possível, o que pode impactar o manejo.[2]
- Desvantagens: pode ser tão sensível quanto a detecção do ácido nucleico viral; no entanto, não identifica o sorotipo.[2]

Detecção do ácido nucleico viral:

- A reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) é o método de escolha e pode ser solicitada nos primeiros 5 dias após o início da febre. Pode-se usar amostra de tecido, sangue total, soro ou plasma. Um resultado positivo confirma o diagnóstico.
- Vantagens: o teste mais sensível e específico disponível, especialmente no início da infecção; o diagnóstico precoce é possível, o que podem impactar o manejo; pode identificar o sorotipo.[2]
- Desvantagens: caro, requer instalações e competências laboratoriais, não é rápido (leva de 24-48 horas), não pode diferenciar entre infecções primárias e secundárias, tem potencial para resultado falso-positivo devido a contaminação.[2]

Sorologia:

- A sorologia pode ser negativa nos primeiros 5 dias da doença; no entanto, o ELISA-IgM e o ELISA-IgG são os testes de escolha após os primeiros 5 dias da doença (a reação em cadeia da polimerase é mais sensível nos primeiros 5 dias). A presença da IgG nos primeiros dias da infecção sugere fortemente uma infecção secundária. A IgM e IgG positivas em uma única

amostra de soro são altamente sugestivas de infecção por dengue, enquanto a soroconversão da IgM ou IgG em soros pareados ou um aumento de quatro vezes no título da IgG em soros pareados confirma o diagnóstico.[2] Pode-se usar amostra de sangue total, soro ou plasma.

- Os testes rápidos de IgM são comercialmente disponíveis e fáceis de se usar; no entanto, sua precisão é insuficiente, pois pode ocorrer reatividade cruzada com outros agentes infecciosos e em distúrbios autoimunes.
- O teste de inibição da hemaglutinação (IH) é útil para diagnosticar uma infecção de dengue secundária (isto é, título $\geq 1:1280$).
- Vantagens: não dispendioso, de fácil realização, disponível mais prontamente em áreas endêmicas de dengue, pode distinguir entre infecção primária e secundária (por exemplo, uma razão IgM:IgG < 1.2 sugere infecção secundária).[2]
- Desvantagens: menor especificidade em comparação aos outros testes, requer 2 amostras de soro, retarda a confirmação do diagnóstico.[2]

É imperativo diferenciar a dengue da infecção por vírus da Zika na gestação, pois esta é conhecida por estar associada à microcefalia em bebês neonatos.[60] Como a infecção pelo vírus da Zika apresenta uma forma semelhante à da dengue (e chikungunya), pode ser necessário realizar exames diagnósticos específicos se houver suspeita de infecção por vírus da Zika. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma Autorização de Uso Emergencial do ensaio Triplex RT-PCR em tempo real. O ensaio permite que os médicos determinem se um indivíduo está infectado pelo vírus da dengue, Zika ou chikungunya em um só teste, em vez de ter de realizar 3 testes independentes.[61] A disponibilidade desse teste varia dependendo do local.

Anticorpos imunoglobulina M (IgM) contra vírus da Zika, vírus da dengue e outros flavivírus apresentam forte reatividade cruzada, que pode gerar resultados falso-positivos em testes sorológicos. No entanto, um resultado positivo para IgM para dengue com um resultado negativo para IgG para dengue no soro na convalescença pode indicar infecção pelo vírus Zika.[62] Um resultado falso-positivo para dengue foi relatado em um paciente com infecção pelo vírus da Zika.[63]

Um ensaio da reação em cadeia da polimerase isotérmica isolada de transcrição reversa do vírus da pandengue desenvolvido recentemente (RT-iPCR) em combinação com um analisador de ácido nucleico, pode fornecer um ensaio de diagnóstico à beira do leito altamente confiável e sensível no futuro.[64]

Exames por imagem

Os estudos de imagens só são solicitados se houver suspeita de DH/SCD. Pode-se solicitar uma radiografia torácica em decúbito lateral do lado direito do tórax para detectar derrame pleural clinicamente indetectável na primeira fase do extravasamento plasmático. A ultrassonografia do abdome pode ser muito útil para detectar a presença de ascite e extravasamento plasmático ou outras alterações patológicas nos órgãos abdominais, incluindo o fígado, a vesícula biliar (isto é, edema pode preceder extravasamento plasmático) e rins.[1] [2]

Diagnóstico diferencial

Infecções arbovirais reemergentes, como chikungunya e vírus da Zika, são clinicamente indistinguíveis da dengue sem exames laboratoriais. Está ocorrendo um surto de infecção por vírus da Zika nas Américas, na região do Pacífico Ocidental, no sudeste da Ásia e na África, com casos relatados em vários países, incluindo os EUA e a Europa. Como o vírus da Zika compartilha o mesmo vetor que o da

dengue, a coinfeção é uma possibilidade.[28] A coinfeção com chikungunya (ou chikungunya e Zika) também é possível.[29]

É importante haver diferenciação entre dengue, chikungunya e infecção pelo vírus da Zika, pois as 3 doenças podem produzir sintomas similares, especialmente durante a fase aguda. A Organização Mundial da Saúde criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre essas 3 doenças.[65]

A infecção (ou coinfeção) malárica também deve ser considerada. A icterícia (nos pacientes com dengue) e o sangramento espontâneo (nos pacientes com malária) devem levantar a suspeita de coinfeção.[30]

Ferramentas de predição de risco

Foram propostos algoritmos para a predição da gravidade da dengue. No entanto, nenhum deles foi adotado na prática clínica em razão das diferenças nas populações de pacientes e da variação nas definições clínicas da gravidade da dengue. Até que essas ferramentas possam ser validadas externamente, elas não serão recomendadas na prática clínica.[66]

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

residência/viagem a região endêmica de dengue nas últimas 2 semanas

- O diagnóstico deve ser suspeito em qualquer paciente com sintomas que resida ou tenha estado em países onde a infecção da dengue seja endêmica.

crianças de 1 a 5 anos de idade

- As crianças apresentam aumento do risco de infecção grave e morte.[1] [8] [9] [33] Aproximadamente 90% dos casos de dengue hemorrágica (DH) ocorre em crianças com menos de 5 anos de idade.[1] O risco de uma criança com idade entre 1 e 5 anos morrer de infecção por dengue é quatro vezes maior comparado a crianças de idade entre 11 e 15 anos.[34] O DH é principalmente uma doença de crianças menores de 15 anos de idade em áreas hiperendêmicas, como a Tailândia.[7]
- Acredita-se que o maior risco de infecção grave por dengue se deva ao fato do endotélio vascular ser intrinsecamente mais permeável nas crianças.[34]

idade avançada

- Embora a dengue hemorrágica (DH) e a síndrome do choque da dengue (SCD) sejam incomuns em adultos, foi reportada uma taxa mais alta de morbidade e mortalidade, especialmente em idosos, o que está relacionado a um aumento do risco de deficiência do órgão.[1] [9] [35] [36] [37]

gestação

- A gestação pode ser um fator de risco para um aumento na mortalidade materna e desfechos pré-natais desfavoráveis; no entanto, os dados são conflitantes.

- Durante a gestação, ocorrem mudanças fisiológicas, hormonais e imunológicas na gestante (por exemplo, uma redução na hemoglobina e no hematócrito) e, por isso, as infecções virais oferecem aumento do risco tanto para a mãe quanto para o feto.
- Foi relatada uma incidência mais elevada de partos cesáreos, pré-eclâmpsia, partos prematuros, baixo peso ao nascer e transmissão vertical da infecção.[38] [39]
- Um estudo realizado no leste do Sudão reportou uma taxa de mortalidade materna de 17% e desfechos pré-natais desfavoráveis em 78 gestantes com infecção por dengue.[40] No entanto, essa alta taxa pode não representar a experiência normal.
- Uma metanálise de 14 estudos revelou que evidências atuais não sugeriram que a infecção materna aumenta os riscos de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e natimortos.[41]
- Mais estudos são necessários.

presença de comorbidades

- As comorbidades que podem aumentar o risco de complicações associadas à infecção por dengue incluem úlcera péptica, sangramento vaginal anormal, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), hemoglobinopatias, diabetes mellitus, hipertensão, hipotensão, asma brônquica, doença respiratória, cardiopatia isquêmica, insuficiência renal crônica, cirrose hepática, idade avançada e história de uso de corticosteroide ou uso de longa data de anti-inflamatórios não esteroidais.[1] [42] [43]

exposição a hemoderivados infectados

- O vírus da dengue pode ser transmitido por hemoderivados, exposição mucocutânea ou lesão por picada de agulha.[19] [20] Um estudo estima que a capacidade de transmissão da dengue pode chegar a 37% por meio de hemoderivados.[21]

viver com recipiente de água descoberto

- Revelou ser um dos principais fatores de risco para a dengue em áreas endêmicas.[13]

Fracos

sexo feminino

- As mulheres correm um risco maior de evoluir para infecção grave ou morte em relação aos homens.[44]
- Isso poderia ser explicado pela diferença no comportamento de cuidados com a saúde nas garotas. Uma hipótese alternativa é que se deva à diferença nos mecanismos fisiológicos e imunes entre os homens e as mulheres ao serem infectados pelo vírus da dengue.[44]
- Foi relatada também uma maior taxa de miocardite nas mulheres.[25] [35]

obesidade

- Crianças obesas podem estar mais suscetíveis à infecção por dengue que crianças subnutridas, e pode ter desfechos mais desfavoráveis.[17] [45] [46]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- O principal fator de risco é residir ou ter estado em região endêmica de dengue nas últimas 2 semanas. Há maior probabilidade de doença grave em crianças de 1 a 5 anos, em idosos e gestantes.

febre (comum)

- A febre é a característica marcante da infecção, e geralmente é abrupta no início.
- Frequentemente, ela tem um início abrupto com picos bem altos de 39.4 °C a 40.5 °C (103 °F a 105 °F). Ela também pode ser bifásica e possuir um padrão remitente ou ser de baixo grau.
- Geralmente, ela dura aproximadamente de 5 a 7 dias, e pode causar convulsões febris ou delirium em crianças pequenas.
- A rápida defervescência pode indicar que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[2] [9]

rubor na pele/erupção cutânea (comum)

- O rubor difuso na pele do rosto, pescoço e peito se desenvolve precocemente na infecção.
[Fig-2]
- Isso se desenvolve em uma erupção cutânea maculopapular ou rubeoliforme envolvendo o corpo todo, geralmente no terceiro ou quarto dia da febre. O rubor pode embranquecer quando a pele afetada é pressionada.[54]
- A erupção cutânea desaparece com o tempo e aparecem como ilhas de áreas pálidas durante a fase convalescente.

mialgia/artralgia/cefaleia (comum)

- Dorsalgia, artralgia, mialgia e dor nos ossos são comuns.
- Cefaleia também é comum, e geralmente é constante e localizada na frente da cabeça. Ela geralmente melhora dentro de poucos dias.
- A dor retro-orbital grave no movimento ocular ou com pouca pressão aplicada ao globo ocular também é comum.

sinais hemorrágicos (incomum)

- Mais comum na DH.
- Inclui petéquias, púrpura ou uma prova do laço positiva.
[Fig-3]
- Pode se manifestar como epistaxe, sangramento gengival, hematêmese, melena, sangramento vaginal (em mulheres de idade fértil) ou sangramento de um local de punção venosa.
- Tais sinais podem ocorrer com a dengue ou a dengue hemorrágica, embora eles sejam incomuns na dengue, para que o estágio da infecção possa ser diferenciado.[1] [2]
- O sangramento das mucosas é um sinal de alerta que indica que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[2] [9]

letargia/inquietação (incomum)

- Mais comum na DH.
- Sinal de alerta que indica que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção:[2] [9]

hepatomegalia (incomum)

- Mais comum na DH.

- O aumento de >2 cm do fígado e sensibilidade na palpação é um sinal de alerta que indica que um paciente com infecção de dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[2] [9]

distensão abdominal (incomum)

- Pode indicar a presença de ascite.
- Mais comum na DH.
- A presença sugere extravasamento plasmático, que é um sinal de alerta que indica que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[1] [2] [9]

dor torácica pleurítica, dispneia, tosse (incomum)

- Pode indicar a presença de derrame pleural.
- Mais comum na DH.
- A presença sugere extravasamento plasmático, que é um sinal de alerta que indica que um paciente com infecção por dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[1] [2] [9]

sinais de colapso circulatório (incomum)

- Indica a presença de choque, e é diagnóstico para a síndrome do choque da dengue (SCD).[1] [2]
- Os sinais incluem pele sudorética, pulso fraco e rápido com pressão arterial convergente <20 mmHg com redução da pressão diastólica, queda postural da pressão arterial >20 mmHg, tempo de enchimento capilar >3 segundos e débito urinário reduzido.

Outros fatores de diagnóstico

sintomas gastrointestinais (comum)

- Anorexia, náusea/vômito, desconforto/dor epigástrica, falta de apetite e/ou alterações de apetite podem estar presentes.
- Dor abdominal e sensibilidade ou vômito persistente são sinais de alerta que indicam que um paciente com infecção de dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[2] [9]
- Os sintomas podem ser mais marcantes na dengue hemorrágica (DH).

sintomas no trato respiratório superior (incomum)

- Sintomas como tosse e faringite podem ocorrer de forma atípica na infecção leve.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado inicialmente em todos os pacientes sintomáticos em regiões com poucos recursos e muitos recursos. • A leucopenia e a trombocitopenia geralmente ocorrem logo no segundo dia de febre.[1] A leucopenia (com neutropenia) persiste por todo o período febril. • Na dengue clássica, a trombocitopenia geralmente é leve, embora ela também possa ser grave.[1] • O hematócrito também pode aumentar aproximadamente 10% em pacientes com dengue, devido à desidratação.[1] • Uma diminuição rápida na contagem plaquetária e um hematócrito elevado é um sinal de alerta que indica que um paciente com infecção de dengue está prestes a entrar na fase crítica da infecção.[2] [9] • Trombocitopenia grave de rápido desenvolvimento, diminuição na contagem de leucócitos e neutrófilos total, alteração na razão neutrófilo/linfócito, e hematócrito elevado (isto é, 20% de aumento desde a linha basal é uma evidência objetiva de extravasamento plasmático) apontam um diagnóstico de dengue hemorrágica (DH)/ síndrome do choque da dengue (SCD).[1] [2] 	leucopenia, trombocitopenia; hematócrito elevado
testes da função hepática <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado inicialmente em todos os pacientes sintomáticos em regiões com poucos recursos e muitos recursos. • Geralmente são elevadas, sobretudo a alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase.[1] • Uma razão de aspartato aminotransferase (AST):alanina aminotransferase (ALT) >2 corrobora um diagnóstico de dengue hemorrágica/SCD.[1] [2] 	elevado
nível de albumina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser solicitado inicialmente em todos os pacientes sintomáticos em regiões com poucos recursos e muitos recursos. • Hipoalbuminemia sugere extravasamento plasmático e aponta um diagnóstico de DH/SCD.[1] [2] 	<35 g/L (3.5 g/dL)

Exame	Resultado
<p>sorologia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente mais prontamente disponíveis em regiões endêmicas da dengue e são os testes de escolha nessas áreas, sobretudo quando não há outros testes disponíveis. Pode-se usar amostra de sangue total, soro ou plasma. • A sorologia pode ser negativa nos primeiros 5 dias da doença; no entanto, o ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA)-IgM e o ELISA-IgG são os testes sorológicos de escolha após os primeiros 5 dias da doença (a reação em cadeia da polimerase [RCP] é mais sensível nos primeiros 5 dias). A presença da IgG nos primeiros dias da infecção sugere fortemente uma infecção secundária. • Os testes rápidos de IgM são comercialmente disponíveis e fáceis de se usar; no entanto, sua precisão é insuficiente, pois pode ocorrer reatividade cruzada com outros agentes infecciosos e em distúrbios autoimunes. • O teste de inibição da hemaglutinação (IH) é útil para diagnosticar uma infecção de dengue secundária (isto é, título $\geq 1:1280$). • Vantagens: não dispendioso, de fácil realização, disponível mais prontamente em áreas endêmicas de dengue, podem distinguir entre infecção primária e secundária.^[2] • Desvantagens: menor especificidade em comparação aos outros testes, requer 2 amostras de soro, retarda a confirmação do diagnóstico.^[2] • Anticorpos imunoglobulina M (IgM) contra vírus da Zika, vírus da dengue e outros flavivírus apresentam forte reatividade cruzada, que pode gerar resultados falso-positivos em testes sorológicos. No entanto, um resultado positivo para IgM para dengue com um resultado negativo para IgG para dengue no soro na convalescença pode indicar infecção pelo vírus Zika.^[62] 	<p>imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG) positivas em uma única amostra de soro (altamente sugestivo de infecção); soroconversão da IgM ou IgG em soros pareados ou um aumento de quatro vezes no título da IgG nos soros pareados (confirma a infecção); razão IgM:IgG <1.2 (sugere infecção secundária); o resultado negativo não descarta infecção, a menos que soros pareados sejam testados</p>

Exame	Resultado
<p>reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teste de escolha para a detecção de ácido nucleico viral e pode ser solicitado nos primeiros 5 dias da doença. Pode-se usar amostra de tecido, sangue total, soro ou plasma.^[67] • A reação em cadeia da polimerase convencional demora cerca de 5 a 8 horas; métodos mais rápidos desenvolvidos recentemente podem proporcionar o resultado em 2 ou 3 horas. • Pode não estar disponível em regiões endêmicas de dengue. • Vantagens: o teste mais sensível e específico disponível, especialmente no início da infecção; o diagnóstico precoce é possível, o que podem impactar o manejo; pode identificar o sorotipo.^[2] • Desvantagens: caro; requer instalações e competências laboratoriais; não permite diferenciar entre infecções primárias e secundárias; tem potencial para resultados falso-positivos devido a contaminação.^[2] • Como a infecção por vírus da Zika apresenta uma forma semelhante à da infecção por vírus da dengue (e chikungunya), exames diagnósticos específicos podem ser necessários se houver suspeita de infecção por vírus da Zika. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA emitiu uma Autorização de Uso Emergencial do ensaio Triplex RT-PCR em tempo real. O ensaio permite que os médicos determinem se um indivíduo está infectado pelo vírus da dengue, Zika ou chikungunya em um só teste, em vez de ter de realizar 3 testes independentes.^[61] A disponibilidade do teste varia dependendo do local. 	positiva
<p>detecção de proteína não estrutural 1 (NS1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • A detecção da proteína não estrutural 1 (NS1) usando o ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou kits rápidos é útil nos diagnósticos precoces e pode ser solicitada entre os dias 1 e 9 após o início da doença.^[59] Uma amostra de soro deve ser usada. • Pode não estar disponível em regiões endêmicas de dengue. • Vantagens: de fácil realização; testes rápidos podem ser usados no campo e fornecer resultados em poucas horas; o diagnóstico precoce é possível, o que pode impactar o manejo.^[2] • Desvantagens: pode ser tão sensível quanto a detecção do ácido nucleico viral; no entanto, não identifica o sorotipo.^[2] • Um resultado falso-positivo para dengue foi relatado em um paciente com infecção pelo vírus da Zika.^[63] 	positiva

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>exames de coagulação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não são necessários estudos de coagulação para o diagnóstico, mas eles podem ser úteis no manejo da infecção em pacientes com sinais de hemorragia. 	variável

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Só é solicitada se houver suspeita de DH/SCD. Pode-se solicitar uma radiografia torácica em decúbito lateral do lado direito do tórax para detectar derrame pleural clinicamente indetectável na primeira fase do extravasamento plasmático. 	redução dos ângulos costofrênicos na posição ortostática (doença grave)
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Só é solicitada se houver suspeita de DH/SCD. Pode ser solicitada para detectar a presença de ascite ou outras alterações patológicas nos órgãos abdominais, incluindo o fígado, a vesícula biliar (isto é, edema pode preceder extravasamento plasmático) e os rins.[1] [2] 	pode mostrar ascite, anormalidades no fígado/vesícula biliar (doença grave)

Novos exames

Exame	Resultado
reação em cadeia da polimerase isotérmica isolada de transcrição reversa (RT-iiPCR) <ul style="list-style-type: none"> Um RT-iiPCR desenvolvido recentemente em combinação com um analisador de ácido nucleico pode fornecer um ensaio de diagnóstico à beira do leito altamente confiável e sensível no futuro.[64] 	positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da Zika	<ul style="list-style-type: none"> Residência/viagem para uma região afetada por Zika nas 2 semanas anteriores, ou contato sexual sem proteção com indivíduo infectado. Sem sinal de sangramento ou hemorragia. Casos leves podem ser difíceis de diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. É imperativo diferenciar a dengue da infecção por vírus da Zika na gestação, pois esta é conhecida por estar associada à microcefalia em neonatos.[60] 	<ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) para Zika: positiva. Sorologia para Zika: positiva (nota: risco de reação cruzada com anticorpos contra dengue). A Organização Mundial da Saúde (OMS) criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre dengue, chikungunya e infecção pelo vírus da Zika.[65]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus da chikungunya	<ul style="list-style-type: none"> • Poliartrite e síndrome do túnel do carpo são comuns. • Ausência de tendência a sangramento e insuficiência circulatória.[68] [69] • Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia para chikungunya: positiva. • A OMS criou uma ferramenta que ajuda os médicos a fazerem a diferenciação entre dengue, chikungunya e infecção pelo vírus da Zika.[65]
Doenças por rickettsias	<ul style="list-style-type: none"> • História de picada de carrapato, pulga ou ácaro. • Erupção cutânea eritematosa e maculopapular distinta, que envolve principalmente solas dos pés, palmas das mãos e membros, na febre maculosa das Montanhas Rochosas, e o tronco, em outras infecções por rickettsias. • Observa-se escara característica.[70] • Pode ocorrer artrite/artralgia das grandes articulações. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo: a contagem de leucócitos e de plaquetas geralmente é normal; no entanto, pode ocorrer trombocitopenia em doenças graves. • Sorologia (anticorpo imunofluorescente indireto) para infecções por rickettsias: positiva.
Leptospirose	<ul style="list-style-type: none"> • História de trabalhar ou se banhar em água lamacenta ou estagnada ou de contato com animais. • Hiperemia conjuntival.[71] 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo: leucocitose. • Urinálise: hematúria. • Bilirrubina sérica: elevada. • Ureia: elevada. • Sorologia (teste de aglutinação microscópica) para leptospirose: positiva. • Ensaio de reação em cadeia da polimerase para leptospirose: positivo.
Sarampo	<ul style="list-style-type: none"> • Manchas de Koplik (isto é, manchas vermelhas geralmente com um ponto branco-azulado no centro na mucosa bucal eritematosa). • Sintomas no trato respiratório superior (por exemplo, tosse, coriza) mais comuns. • Conjuntivite. • Exantema maculopapular, predominantemente no rosto e nas orelhas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia (ensaio de imunoadsorção enzimática [ELISA]-IgM e IgG específico) para sarampo: positivo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Rubéola	<ul style="list-style-type: none"> Exantema maculopapular, que geralmente começa no rosto e se espalha da cabeça aos pés. Linfadenopatia (geralmente cervical posterior). Artralgia. Conjuntivite. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia (IgM ou IgG antirrubéola): positiva. Cultura viral ou reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR): pode ser positiva.
Mononucleose infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> Febre de longa duração (isto é, de 1-2 semanas, em raros casos até 5 semanas). Linfadenopatia cervical ou generalizado. Faringite. Erupção cutânea variável que piora com o uso de antibióticos betalactâmicos. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma completo: linfocitose ou linfocitose atípica. Anticorpos específicos para o vírus Epstein-Barr (EBV): positivo.
Doença meningocócica	<ul style="list-style-type: none"> Dor e/ou rigidez no pescoço. Fotofobia. Alteração do nível de consciência. Convulsão. Erupção cutânea hemorrágica. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultura: positiva para <i>Neisseria meningitidis</i>.
Infecção tifoide	<ul style="list-style-type: none"> Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. Às vezes ocorre febre de forma gradativa. Constipação. Manchas rosadas (lesões maculopapulares eritematosas esbranquiçadas) são raras; geralmente observadas no abdome. Bradicardia relativa (embora isso não seja nem sensível nem específico para tifoide). Esplenomegalia. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemocultura/urocultura/coprocultura: positivas para <i>Salmonella enterica</i> (sorotipo S typhi). Sorologia (teste Widal) para tifo: positiva.
Infecção por hantavírus	<ul style="list-style-type: none"> Exposição a fezes de roedores. Dispneia ou dificuldade respiratória grave. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia (IgM e IgG para vírus Sin Nombre) para hantavírus: positiva.
Febre amarela	<ul style="list-style-type: none"> Hiperemia conjuntival. Icterícia. Bradicardia relativa. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia (ELISA-IgM ou inibição da hemaglutinação): positiva, aumento do título de IgG.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Vírus do Nilo Ocidental	<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatia. • Hiperemia conjuntival. • Encefalite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia (ELISA-IgM específico para vírus do Nilo Ocidental) ou detecção viral específica para vírus do Nilo Ocidental: positiva no LCR e no soro.
Malária	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. • Paroxismos característicos de calafrios e tremores seguidos de febre e suor podem ser descritos. • Ausência de erupção cutânea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esfregaços finos e espessos de sangue corados por Giemsa: positivos para o parasita da malária. • Testes diagnósticos rápidos: detecção do antígeno ou de enzimas do parasita.
Febre hemorrágica de Crimeia-Congo	<ul style="list-style-type: none"> • História de picada de carrapato ou de contato com animais. • Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. • Sinais hemorrágicos. • Coagulação intravascular disseminada. • Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia ou detecção viral específicas para vírus da Crimeia-Congo: positiva.
Febre de Lassa	<ul style="list-style-type: none"> • Exposição a fezes de camundongos. • Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. • Sinais hemorrágicos. • Encefalopatia. • Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia ou detecção viral específicas para vírus da Lassa: positiva.
Infecção pelo vírus Ebola	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. • Sinais hemorrágicos. • Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorologia ou detecção viral específicas para vírus Ebola: positiva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infecção pelo vírus de Marburg	<ul style="list-style-type: none"> Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. Sinais hemorrágicos. Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia ou detecção viral específicas para vírus de Marburg: positiva.
Febres hemorrágicas da América do Sul	<ul style="list-style-type: none"> Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. Sinais hemorrágicos. Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia ou detecção viral específicas para vírus Junin, Guanarito, Machupo, Chapare ou Sabia: positiva.
Febre do Vale do Rift	<ul style="list-style-type: none"> Histórico de viagens recentes a uma área endêmica. Sinais hemorrágicos. Pode ser difícil diferenciar da dengue sem exame diagnóstico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> Sorologia ou detecção viral específicas para vírus da febre do Vale do Rift: positiva.

Critérios de diagnóstico

Organização Mundial da Saúde (OMS): definição de caso (2009)[2]

A definição de caso da dengue de 1997 (abaixo) é limitada em termos de complexidade e aplicabilidade. Isso levou a uma nova classificação da OMS na qual a gravidade da dengue é dividida em dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave. Embora a OMS ainda dê suporte a ambas as definições de caso, há maior inclinação para a definição de caso de 2009 em virtude da sua facilidade de uso. Um estudo revelou que a classificação revisada tem um potencial maior em facilitar o tratamento e vigilância de casos de dengue e que ela foi mais sensível que a definição de caso de 1997 quanto ao reconhecimento precoce da doença.[3]

Dengue sem sinais de alerta:

- Febre e duas das seguintes condições:
 - Náuseas/vômitos
 - Erupção cutânea
 - Dores
 - Leucopenia
 - Prova do laço positiva.

Dengue com sinais de alerta:

- Dengue (como definida acima) com qualquer um dos seguintes sintomas:
 - Dor ou sensibilidade abdominal

- Vômito persistente
 - Acúmulo de fluido clínico (por exemplo, ascite, derrame pleural)
 - Sangramento das mucosas
 - Letargia/inquietação
 - Aumento do fígado >2 cm
 - Laboratório: aumento do hematócrito concomitante com rápida diminuição na contagem plaquetária.
- Os sinais de alerta requerem observação rigorosa e intervenção médica.

Dengue grave:

- Dengue com ao menos uma das seguintes condições:
 - Extravasamento plasmático grave causando choque (síndrome do choque da dengue) ou acúmulo de fluido com dificuldade respiratória
 - Sangramento grave (conforme avaliado por um médico)
 - Comprometimento grave de órgãos (ou seja, aspartato transaminase [AST] ou alanina aminotransferase [ALT] 1000 ou superior, diminuição da consciência, insuficiência de órgãos).

Organização Mundial da Saúde: definição de caso (1997)[2]

A classificação tradicional é dividida em dengue, dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue.

Dengue:

- Definida pela presença de febre e duas ou mais das seguintes condições (mas não preenchendo a definição de caso da dengue hemorrágica):
 - Dor retro-orbital ou ocular
 - Cefaleia
 - Erupção cutânea
 - Mialgia
 - Artralgia
 - Leucopenia
 - Manifestações hemorrágicas (por exemplo, prova do laço positiva, petéquias, púrpura/ equimoses, epistaxe, sangramento gengival, sangue no vômito/urina/fezes, sangramento vaginal).

Dengue hemorrágica (DH):

- Febre durando entre 2-7 dias
- Evidência de manifestações hemorrágicas ou prova do laço positiva
- Trombocitopenia
- Evidência de extravasamento plasmático demonstrado por hemoconcentração, derrame pleural ou ascite.

Síndrome do choque da dengue (SCD):

- Apresenta todos os critérios de DH associados a insuficiência circulatória, conforme evidenciado por:

- Pulso rápido e fraco e pressão de pulso baixa, ou
- Hipotensão específica da idade, pele sudorética e fria e inquietação.

Organização Mundial da Saúde: critérios laboratoriais para diagnóstico de SCD/dengue hemorrágica

Os critérios laboratoriais para o diagnóstico de SCD/DH incluem:[1] [2]

- Trombocitopenia grave, de rápido desenvolvimento (ou seja, $<100,000$ células/mm³ [$<100 \times 10^9/L$])
- Diminuição na contagem total de leucócitos e neutrófilos e alteração na razão neutrófilo/linfócito
- Hematócrito elevado (isto é, aumento de 20% desde a linha basal é uma evidência objetiva de extravasamento plasmático)
- Hipoalbuminemia (isto é, albumina sérica <35 g/L [3.5 g/dL] sugere extravasamento plasmático)
- Testes da função hepática (ou seja, AST:ALT >2).

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento é de suporte, já que não há terapia antiviral específica disponível para o tratamento da infecção por dengue, e é baseado nas diretrizes produzidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e outras autoridades específicas da região.^{[1] [2] [9] [55] [72] [73]} O único tratamento reconhecido é a manutenção da hidratação adequada para dengue e terapia de reposição de fluidos para dengue hemorrágica (DH) e na síndrome do choque da dengue (SCD). Em regiões endêmicas de dengue, a triagem dos pacientes com suspeita de infecção por dengue deve ser realizada em uma área especificamente designada do hospital.

O diagnóstico precoce e o manejo clínico ideal reduzem a morbidade e a mortalidade associadas. Atrasos no diagnóstico, diagnóstico incorreto, uso de tratamentos impróprios (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais) e intervenções cirúrgicas são considerados prejudiciais. Educar o público sobre a identificação precoce dos sinais e sintomas da infecção por dengue, e quando deve procurar orientação médica, é o ponto principal para o diagnóstico e tratamento ideais.

Gravidade da infecção

O plano de tratamento mais prático e mais comumente usado foi desenvolvido pela OMS e baseado na gravidade da infecção.^[2] A classificação da OMS separa os pacientes em 1 dos 3 grupos (A, B ou C), dependendo do quadro clínico.

Grupo A

Os pacientes com as seguintes características são classificados como grupo A; tais pacientes podem ser tratados em casa:

- Nenhum sinal de alerta (sobretudo quando a febre abaixa)
- Podem tolerar um volume adequado de fluidos orais e urinar ao menos uma vez a cada 6 horas
- Contagem sanguínea e hematócrito quase normal.

Grupo B

Os pacientes com as seguintes características são classificados como grupo B; tais pacientes precisam ser hospitalizados:

- Desenvolvendo sinais de alerta
- Fatores de risco coexistentes para infecções graves (por exemplo, gestação, extremidades etárias, obesidade, diabetes, comprometimento renal, doenças hemolíticas)
- Pouco suporte familiar ou social (por exemplo, pacientes que moram sozinhos ou longe de centros médicos e não possuem transporte adequado)
- Aumento dos hematócritos ou uma rápida diminuição na contagem plaquetária.

Grupo C:

Os pacientes com as seguintes características são classificados como grupo C; tais pacientes precisam de intervenção médica emergencial:

- Sinais de alerta estabelecidos

- Na fase crítica da infecção, com extravasamento plasmático grave (com ou sem choque), hemorragia grave, ou insuficiência grave no órgão (por exemplo, comprometimento renal ou hepático, cardiomiopatia, encefalopatia ou encefalite).

Manejo dos pacientes do grupo C

Esses pacientes precisam de intervenção médica emergencial. O acesso a centros de tratamento intensivo e a transfusão sanguínea devem estar disponíveis. Recomenda-se a administração rápida de cristaloides e coloides intravenosos, de acordo com os algoritmos produzidos pela OMS.[1] [2] Deve-se fazer uma tentativa para calcular há quanto tempo o paciente está na fase crítica e o equilíbrio hídrico prévio.

A cota total de fluidos para 48 horas deve ser calculada com base na seguinte fórmula:[1] [55]

- Manutenção (M) + 5% de déficit de fluido
- $M = 100 \text{ mL/kg}$ para os primeiros 10 kg de peso corporal, 50 mL/kg para os segundos 10 kg de peso corporal, e 20 mL/kg para cada quilo acima dos 20 kg de peso corporal até 50 kg; e 5% de déficit de fluido é calculado como 50 mL/kg de peso corporal até 50 kg
- Por exemplo, para um adulto que pesa 50 kg, a cota total de fluido para 48 horas seria de 4600 mL.

A fórmula pode ser usada para crianças e adultos; no entanto, a taxa de administração varia entre esses grupos de pacientes, e os protocolos locais devem ser seguidos. O peso corporal ideal deve ser usado na fórmula para crianças.

Outras fórmulas para a terapia de reposição de fluidos foram reportadas, então os protocolos locais devem ser consultados e seguidos. A taxa de infusão deve ser ajustada de acordo com os parâmetros usuais de monitoramento, e a terapia geralmente só será necessária para 24 a 48 horas, com redução gradual assim que a taxa de extravasamento plasmático diminuir até o final da fase crítica.[2]

Não há vantagens clínicas em administrar coloides (por exemplo, dextran 70 ou amido a 6%) em vez de cristaloides (por exemplo, soro fisiológico a 0.9%, Ringer lactato).[74] [75] [76] As diretrizes da OMS indicam claramente quando os coloides devem ser usados (por exemplo, choque intratável, resistência à ressuscitação com cristaloides).[1] [2]

O paciente deve ser monitorado rigorosamente o tempo todo, incluindo os sinais vitais, perfusão periférica, equilíbrio hídrico, hematócrito, contagem plaquetária, débito urinário, temperatura, glicose sanguínea, testes da função hepática (TFHs), perfil renal, perfil coagulatório e outros testes de funções orgânicas conforme indicados.

Geralmente, o quadro clínico do paciente se tornará estável dentro de algumas horas de fluidoterapia. Se o paciente continuar instável, outras causas contribuintes, como a acidose metabólica, desequilíbrios eletrolíticos (por exemplo, hipocalcemia, hipoglicemia), miocardite ou necrose hepática devem ser investigadas e tratadas da forma adequada. Se o paciente não estiver melhorando e o hematócrito cair, deve-se suspeitar de sangramento interno e deve-se administrar uma transfusão sanguínea imediatamente; no entanto, recomenda-se cautela devido ao risco de sobrecarga hídrica. Há um consenso sobre o uso precoce de coloides e transfusão sanguínea em pacientes instáveis refratários.

Um tratamento excessivamente otimista e com hidratação muito rápida pode levar à sobrecarga hídrica, causando edema pulmonar, congestão facial, pressão venosa jugular elevada, derrame pleural ou ascite.

Tais complicações devem ser tratadas com restrição da fluidoterapia intravenosa e doses em bolus de furosemina intravenosa até que o paciente fique estável.

Manejo dos pacientes do grupo B

Esses pacientes requerem internação hospitalar. A gravidade da infecção deve ser avaliada. Se o paciente não estiver no início da fase crítica (isto é, com extravasamento plasmático), ele deve ser encorajado a tomar fluidos por via oral (por exemplo, aproximadamente 2500 mL/24 horas para um adulto, ou manutenção de fluido adequado para a idade, em crianças). Se isso não for possível, ou se o paciente entrar na fase crítica (indicada pelo aumento do hematócrito, hipoalbuminemia, leucopenia progressiva, trombocitopenia, perda de fluidos do terceiro espaço e pressão arterial convergente com queda postural), deve-se iniciar terapia de reposição de fluidos intravenosa com soro fisiológico a 0.9% (ou Ringer lactato) usando a fórmula manutenção (M) + 5% de déficit de fluido.[1] [55] Não há vantagens clínicas em administrar coloides (por exemplo, dextran 70 ou amido a 6%) em vez de cristaloides (por exemplo, soro fisiológico a 0.9%, Ringer lactato).[74] [75] [76] As diretrizes da OMS indicam claramente quando os coloides devem ser usados (por exemplo, choque intratável, resistência à ressuscitação com cristaloides).[1] [2]

O paciente deve ser monitorado rigorosamente o tempo todo, incluindo os sinais vitais, perfusão periférica, equilíbrio hídrico, hematócrito, contagem plaquetária, débito urinário, temperatura, glicose sanguínea, testes da função hepática, perfil renal, perfil coagulatório.

Manejo dos pacientes do grupo A

Esses pacientes podem ser tratados em casa. O paciente deve ser encorajado a tomar fluidos por via oral (por exemplo, aproximadamente 2500 mL/24 horas para um adulto, ou manutenção de fluido adequado para a idade, em crianças). Soluções de reidratação oral, sucos de frutas e sopas claras são melhores que água; no entanto, recomenda-se evitar fluidos de cores vermelha e marrom, pois eles podem causar confusão sobre a presença de hematêmese caso o paciente vomite.

Deve-se aconselhar ao paciente que repouse. Pode-se usar uma esponja com água morna para a febre. O paracetamol pode ser usado em doses normais para dor ou febre; no entanto, anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados, pois eles aumentam a tendência ao sangramento.

Uma ficha de instruções destacando os sinais de alerta deve ser entregue ao paciente, e ele deve ser aconselhado ao voltar ao hospital imediatamente caso algum desses sinais surgirem. As contagens sanguíneas devem ser realizadas diariamente.

Gestação

A gestação é um fator de risco para um aumento na mortalidade materna e desfechos pré-natais desfavoráveis. Há também uma incidência mais elevada de cesarianas, pré-eclâmpsia, partos prematuros, baixo peso ao nascer e transmissão vertical da infecção.[38] [39] No entanto, uma metanálise de 14 estudos revelou que evidências atuais não sugeriram que a infecção materna aumenta o risco de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, aborto espontâneo e natimortos.[41] A observação estrita e o manejo meticuloso são importantes nesse grupo de pacientes. A administração de fluidos é a mesma para mulheres adultas não gestantes; no entanto, o peso corporal pré-gestação deve ser usado na fórmula.[1] [77]

Como a gestação está associada a várias alterações fisiológicas, como alta frequência de pulso, hipotensão arterial, pressão de pulso mais ampla, diminuição da hemoglobina e do hematócrito e

redução da contagem plaquetária, os parâmetros iniciais devem ser avaliados no primeiro dia da infecção, e os resultados subsequentes devem ser interpretados com cautela. Além disso, deve-se lembrar que outras doenças que ocorrem na gestação, como pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetopenia), também podem alterar os parâmetros laboratoriais.[1] [77]

A detecção de extravasamento plasmático (por exemplo, ascite, derrame pleural) é difícil em mulheres gestantes, por isso recomenda-se o uso precoce da ultrassonografia.[1] [77]

É imperativo diferenciar a dengue da infecção por vírus da Zika na gestação, pois esta é conhecida por estar associada à microcefalia em neonatos.[60]

Crianças

As diretrizes da OMS são baseadas principalmente em estudos realizados na população pediátrica; por isso, a abordagem do manejo para crianças é semelhante a dos adultos, com cálculos de fluidos baseados no peso corporal ideal.

Como a tendência das crianças desenvolverem DH ou SCD é maior, os parâmetros de laboratório, como o hematócrito, a contagem plaquetária e o débito urinário devem ser monitorados regularmente.

A avaliação da gravidade dos sintomas em crianças muito pequenas é muito difícil comparada a crianças mais velhas e adultos. Os lactentes possuem uma reserva respiratória menor e são mais suscetíveis aos desequilíbrios eletrolíticos e à insuficiência hepática. O extravasamento plasmático que ocorre em crianças pode ser menor e responder mais rápido à ressuscitação fluídica.[1]

Convalescência e alta

A convalescência pode ser reconhecido pela melhora dos parâmetros clínicos, bem como do apetite e do bem-estar do paciente. O paciente pode desenvolver uma diurese quando houver o desenvolvimento de hipocalemia. Se isso acontecer, a fluidoterapia intravenosa deve ser descontinuada e deve-se administrar fluidos ricos em potássio. Os pacientes também podem desenvolver uma erupção cutânea ou prurido generalizado durante a recuperação. Assim que o bem-estar for alcançado, e o paciente se manter afebril por 48 horas, com aumento da contagem plaquetária e hematócrito estável, o paciente pode receber alta.[2]

Terapias adjuvantes

As transfusões profiláticas de plaquetas raramente são necessárias (ainda que com plaquetopenia) e não são recomendadas, exceto em situações nas quais haja sangramento ativo. O valor clínico de plasma fresco congelado, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e antibióticos é controverso e requer mais evidências antes que eles sejam recomendados.[1] [78]

Um estudo multicêntrico, randomizado e aberto revelou que a transfusão profilática de plaquetas associada a cuidados de suporte não foi superior a cuidados de suporte isolados na prevenção de sangramento em adultos com dengue e trombocitopenia e que, na verdade, ela pode estar associada a eventos adversos (por exemplo, urticária, anafilaxia, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, sobrecarga hídrica).[79]

Notificação da doença

Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.^[2]

[\[VIDEO: Canulação venosa periférica – Vídeo de demonstração \]](#)

[\[VIDEO: Inserção de cateter venoso central – Vídeo de demonstração \]](#)

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
Grupo A da Organização Mundial da Saúde (OMS) (sem sinais de alerta)		
	1a	manejo em casa
	mais	fluidos orais
	mais	monitoramento
	mais	notificação
	adjunto	esponja com água morna e/ou paracetamol
Grupo B da Organização Mundial da Saúde (OMS) (desenvolvendo sinais de alerta)		
	1a	internação hospitalar
	mais	fluidos orais ou intravenosos
	mais	monitoramento
	mais	notificação
	mais	planejamento da alta hospitalar
Grupo C da Organização Mundial da Saúde (OMS) (sinais de alerta estabelecidos)		
	1a	intervenção médica emergencial
	mais	rápida administração de fluidoterapia intravenosa
	mais	monitoramento
	mais	notificação
	adjunto	investigação e manejo de outras causas

Agudo		(resumo)
	adjunto	transfusão sanguínea
	mais	planejamento da alta hospitalar

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

Grupo A da Organização Mundial da Saúde (OMS) (sem sinais de alerta)

1a manejo em casa

» Grupo A: sem sinais de alerta (sobretudo quando a febre abaixa); pode tolerar um volume adequado de fluidos orais e urinar ao menos uma vez a cada 6 horas; contagem sanguínea e hematócrito quase normais.

» Os pacientes podem ser enviados para casa e revistos quanto à progressão da doença diariamente até que estejam fora do período crítico.^[2]

mais fluidos orais

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem ser encorajados a repousar e tomar fluidos por via oral (por exemplo, aproximadamente 2500 mL/24 horas para um adulto, ou manutenção de fluido adequado para a idade, em crianças).

» Soluções de reidratação oral, sucos de frutas e sopas claras são melhores que água.

» Os fluidos de cor vermelha e marrom devem ser evitados, pois eles podem causar confusão sobre a presença de hematêmese caso o paciente vomite.

mais monitoramento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de sinais de alerta. Uma ficha de instruções destacando os sinais deve ser entregue ao paciente, que deve ser aconselhado a voltar ao hospital imediatamente caso algum sinal de alerta se desenvolva. As contagens sanguíneas devem ser realizadas diariamente.

» Os sinais de alerta incluem dor ou sensibilidade abdominal, vômito persistente, acúmulo de fluido clínico, sangramento das mucosas, letargia/inquietação, aumento do

Agudo

mais fígado de >2 cm e um aumento do hematócrito com rápida redução da contagem plaquetária.

notificação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.^[2]

adjunto **esponja com água morna e/ou paracetamol**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

» Pode-se usar uma esponja com água morna para a febre.

» O paracetamol pode ser usado em doses normais para dor ou febre; no entanto, anti-inflamatórios não esteroidais devem ser evitados, pois eles aumentam a tendência ao sangramento.

Grupo B da Organização Mundial da Saúde (OMS) (desenvolvendo sinais de alerta)

1a internação hospitalar

» Grupo B: desenvolvendo sinais de alerta; fatores de risco para infecção grave coexistentes (por exemplo, gestação, extremidades etárias, obesidade, diabetes, comprometimento renal, doenças hemolíticas); pouco suporte familiar ou social (por exemplo, pacientes que moram sozinhos ou longe de centros médicos e não possuem transporte adequado); aumento dos hematócritos ou uma rápida diminuição da contagem plaquetária.

» Os pacientes requerem internação hospitalar.

» É necessário avaliar a gravidade da infecção e em qual estágio da infecção o paciente está (isto é, febril ou crítico).

Agudo

mais

» Em regiões endêmicas de dengue, a triagem dos pacientes com suspeita de infecção por dengue deve ser realizada em uma área especificamente designada do hospital.

fluidos orais ou intravenosos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluidoterapia IV:** manutenção (M) + 5% de deficit de fluido (M = 100 mL/kg para os primeiros 10 kg de peso corporal, 50 mL/kg para os segundos 10 kg de peso corporal, e 20 mL/kg para cada quilo acima dos 20 kg de peso corporal até 50 kg; e 5% de deficit de fluido é calculado como 50 mL/kg de peso corporal até 50 kg) administrado ao longo de 48 horas

Exemplo: para um adulto que pesa 50 kg, a cota total de fluido para 48 horas seria de 4600 mL.

» Se o paciente não estiver no início da fase crítica (isto é, com extravasamento plasmático), ele é encorajado a tomar fluidos por via oral (por exemplo, aproximadamente 2500 mL/24 horas para um adulto, ou manutenção de fluido adequado para a idade, em crianças).

» Se isso não for possível, ou se o paciente entrar na fase crítica (indicada pelo aumento do hematócrito, hipoalbuminemia, leucopenia progressiva, trombocitopenia, perda de fluidos para o terceiro espaço e pressão arterial convergente com queda postural), será necessário iniciar terapia de reposição de fluidos com soro fisiológico a 0.9% (ou Ringer lactato) e continuar por 24 a 48 horas.[1] [55] A taxa de infusão pode ser gradualmente reduzida assim que a taxa de extravasamento plasmático diminuir.[2]

» Deve-se usar a fórmula abaixo; no entanto, outras fórmulas foram reportadas, então os protocolos locais devem ser consultados.

» O peso corporal pré-gestação deve ser usado na fórmula para mulheres gestantes.[1] [77]

» O peso corporal ideal deve ser usado na fórmula para crianças. O extravasamento plasmático em crianças pode ser menor e responder mais rápido à ressuscitação fluídica.[1]

Agudo

» Não há vantagens clínicas em administrar coloides (por exemplo, dextran 70 ou amido a 6%) em vez de cristaloides (por exemplo, soro fisiológico a 0.9%, Ringer lactato).[74] [75] [76] As diretrizes da OMS indicam claramente quando os coloides devem ser usados (por exemplo, choque intratável, resistência à ressuscitação com cristaloides).[1] [2]

» Os pacientes pode desenvolver uma diurese com hipocalemia. Se isso acontecer, a fluidoterapia intravenosa deve ser descontinuada e deve-se administrar fluidos ricos em potássio.

» Recomenda-se cautela ao administrar fluidoterapia intravenosa a fim de evitar sobrecarga hídrica.

mais

monitoramento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente durante todo o tratamento, incluindo sinais vitais, perfusão periférica, equilíbrio hídrico, hematócrito, contagem plaquetária, débito urinário, temperatura, glicose sanguínea, testes da função hepática (TFHs), perfil renal, perfil coagulatório.

» A gestação está associada a várias mudanças fisiológicas; por isso, os parâmetros iniciais devem ser avaliados no primeiro dia da infecção, e os resultados subsequentes devem ser interpretados com cautela. Doenças como pré-eclâmpsia e síndrome HELLP também podem alterar os parâmetros laboratoriais.[1] [77]

» A detecção de extravasamento plasmático (por exemplo, ascite, derrame pleural) é difícil em mulheres gestantes, por isso recomenda-se o uso precoce da ultrassonografia.[1] [77]

» Como a tendência das crianças a desenvolver infecções graves é maior, os parâmetros de laboratório, como o hematócrito, a contagem plaquetária e o débito urinário devem ser monitorados regularmente.

mais

notificação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.[2]

Agudo

mais

planejamento da alta hospitalar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A convalescência é indicada pela melhora dos parâmetros clínicos, bem como do apetite e do bem-estar do paciente.

» Assim que o bem-estar for alcançado e o paciente se mantiver afebril por 48 horas, com aumento da contagem plaquetária e hematócrito estável, o paciente pode receber alta.[2]

Grupo C da Organização Mundial da Saúde (OMS) (sinais de alerta estabelecidos)

1a

intervenção médica emergencial

» Grupo C: sinais de alerta estabelecidos; na fase crítica da infecção, com extravasamento plasmático grave (com ou sem choque), hemorragia grave, ou insuficiência grave de órgãos (por exemplo, comprometimento renal ou hepático, cardiomiopatia, encefalopatia ou encefalite).

» Os pacientes requerem intervenção médica emergencial. O acesso a centros de tratamento intensivo e a transfusão sanguínea devem estar disponíveis.

» Deve-se fazer uma tentativa para calcular há quanto tempo o paciente está na fase crítica e o equilíbrio hídrico prévio.

» Em regiões endêmicas de dengue, a triagem dos pacientes com suspeita de infecção por dengue deve ser realizada em uma área especificamente designada do hospital.

mais

rápida administração de fluidoterapia intravenosa

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluidoterapia IV:** manutenção (M) + 5% de déficit de fluido (M = 100 mL/kg para os primeiros 10 kg de peso corporal, 50 mL/kg para os segundos 10 kg de peso corporal, e 20 mL/kg para cada quilo acima dos 20 kg de peso corporal até 50 kg; e 5% de déficit de fluido é calculado como 50 mL/kg de peso corporal até 50 kg) administrado ao longo de 48 horas

Agudo

Exemplo: para um adulto que pesa 50 kg, a cota total de fluido para 48 horas seria de 4600 mL.

- » Recomenda-se a administração rápida de cristaloides e coloides intravenosos, de acordo com os algoritmos produzidos pela OMS, por 24 a 48 horas.[1] [55] A taxa de infusão pode ser gradualmente reduzida assim que a taxa de extravasamento plasmático diminuir.[2]
- » Deve-se usar a fórmula abaixo; no entanto, outras fórmulas foram reportadas, então os protocolos locais devem ser consultados.
- » O peso corporal pré-gestação deve ser usado na fórmula para mulheres gestantes.[1] [77]
- » O peso corporal ideal deve ser usado na fórmula para crianças. O extravasamento plasmático em crianças pode ser menor e responder mais rápido à ressuscitação fluidica.[1]
- » Não há vantagens clínicas em administrar coloides (por exemplo, dextran 70 ou amido a 6%) em vez de cristaloides (por exemplo, soro fisiológico a 0.9%, Ringer lactato).[74] [75] [76] As diretrizes da OMS indicam claramente quando os coloides devem ser usados (por exemplo, choque intratável, resistência à ressuscitação com cristaloides).[1] [2]
- » Os pacientes pode desenvolver uma diurese com hipocalemia. Se isso acontecer, a fluidoterapia intravenosa deve ser descontinuada e deve-se administrar fluidos ricos em potássio.
- » Recomenda-se cautela ao administrar fluidoterapia intravenosa a fim de evitar sobrecarga hídrica. Há um consenso sobre o uso precoce de coloides e transfusão sanguínea em pacientes instáveis refratários.

mais monitoramento

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente o tempo todo, incluindo os sinais vitais, perfusão periférica, equilíbrio hídrico, hematócrito, contagem plaquetária, débito urinário, temperatura, glicose sanguínea, testes da função hepática, perfil renal, perfil coagulatório e outros testes de função dos órgãos conforme indicados.
- » A gestação está associada a várias mudanças fisiológicas; por isso, os parâmetros iniciais

Agudo

devem ser avaliados no primeiro dia da infecção, e os resultados subsequentes devem ser interpretados com cautela. Doenças como pré-eclâmpsia e síndrome HELLP também podem alterar os parâmetros laboratoriais.[1] [77]

» A detecção de extravasamento plasmático (por exemplo, ascite, derrame pleural) é difícil em mulheres gestantes, por isso recomenda-se o uso precoce da ultrassonografia.[1] [77]

» Como a tendência das crianças a desenvolver infecções graves é maior, os parâmetros de laboratório, como o hematócrito, a contagem plaquetária e o débito urinário devem ser monitorados regularmente.

mais notificação

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Em regiões endêmicas de dengue, os casos suspeitos, prováveis e confirmados de infecção por dengue devem ser relatados às autoridades competentes o quanto antes, para que as medidas adequadas possam ser colocadas em prática a fim de prevenir a transmissão.[2]

adjunto investigação e manejo de outras causas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Geralmente, o quadro clínico do paciente se tornará estável dentro de algumas horas de fluidoterapia. Se o paciente continuar instável, outras causas contribuintes, como a acidose metabólica, desequilíbrios eletrolíticos (por exemplo, hipocalcemia, hipoglicemia), miocardite ou necrose hepática devem ser investigadas e tratadas da forma adequada.

adjunto transfusão sanguínea

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Se o paciente não estiver melhorando e o hematócrito cair, deve-se suspeitar de sangramento interno e administrar uma transfusão sanguínea imediatamente; no entanto, recomenda-se cautela devido ao risco de sobrecarga hídrica. Há um consenso sobre o uso precoce de coloides e transfusão sanguínea em pacientes instáveis refratários.

» As transfusões profiláticas de plaquetas raramente são necessárias (ainda que com plaquetopenia) e não são recomendadas, exceto em situações nas quais haja sangramento ativo.

Agudo

» Um estudo multicêntrico, randomizado e aberto revelou que a transfusão profilática de plaquetas associada a cuidados de suporte não foi superior a cuidados de suporte isolados na prevenção de sangramento em adultos com dengue e trombocitopenia e que, na verdade, ela pode estar associada a eventos adversos (por exemplo, urticária, anafilaxia, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, sobrecarga hídrica).[79]

mais**planejamento da alta hospitalar**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A convalescência é indicada pela melhora dos parâmetros clínicos, bem como do apetite e do bem-estar do paciente.

» Assim que o bem-estar for alcançado e o paciente se mantiver afebril por 48 horas, com aumento da contagem plaquetária e hematócrito estável, o paciente pode receber alta.[2]

Novidades

Corticosteroides

Enquanto alguns estudos reportam que os corticosteroides são eficazes para infecção por dengue, são necessárias mais evidências antes que elas sejam recomendadas.[78] [90] Um ensaio clínico randomizado e controlado descobriu que o uso de prednisolona oral durante o início da fase aguda da infecção por dengue não estava associado ao prolongamento da viremia ou de outros efeitos adversos. Embora não tenha sido possível avaliar a eficácia, o estudo descobriu que não houve redução no desenvolvimento de choque ou de outras complicações reconhecidas da infecção pelo vírus da dengue.[91]

Medicamentos antivirais

O desenvolvimento de um medicamento antiviral eficaz e seguro que seja ativo contra o vírus da dengue é uma prioridade. Embora isso tenha sido tentado, atualmente não houve desfechos bem-sucedidos.[92] Balapiravir é um pró-fármaco de um análogo de nucleosídeos (R1479) e um inibidor da replicação in vivo do vírus da hepatite C. Ele se mostrou ineficaz como medicamento candidato em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado com placebo do balapiravir em pacientes adultos com dengue.[93]

Estatinas

As estatinas têm efeitos pleiotrópicos que melhoram a função endotelial. Postulou-se que esses efeitos atenuam as manifestações graves da dengue, as quais se devem, em parte, a processos inflamatórios que afetam o endotélio vascular. Um ensaio clínico randomizado e controlado mostrou que, embora a lovastatina seja segura e bem-tolerada em pacientes com dengue, não existem evidências de um efeito benéfico.[94]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes não requerem monitoramento e acompanhamento regular além do período agudo de infecção. No entanto, é aconselhável revisar as contagens sanguíneas e os testes de função hepática por até 4 semanas após a alta.

Instruções ao paciente

Deve-se garantir aos pacientes que não existem sequelas em longo prazo associadas com a infecção por dengue uma vez que eles tenham se recuperado, e que eles podem voltar às suas atividades normais assim que se sentirem fisicamente capazes para isso. Com base em evidências empíricas, os pacientes devem ser aconselhados a evitar bebidas alcoólicas e atividades vigorosas durante a convalescência, pois pode levar até 3 a 4 semanas para a função hepática voltar ao normal. Os sites a seguir oferecem informações úteis aos pacientes.

[[World Health Organization: dengue control](#)]

[[Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): dengue](#)]

[[World Health Organization: dengue and severe dengue](#)]

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sobrecarga hídrica	curto prazo	alta
<p>Um tratamento excessivamente otimista e com hidratação muito rápida pode levar à sobrecarga hídrica, causando edema pulmonar, congestão facial, pressão venosa jugular elevada, derrame pleural ou ascite.</p> <p>Tais complicações devem ser tratadas com restrição da fluidoterapia intravenosa e doses em bolus de furosemida intravenosa até que o paciente fique estável.</p>		
colecistite acalculosa	curto prazo	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes com sensibilidade e dor proeminentes no quadrante superior direito, e náusea e vômitos persistentes.</p> <p>Recomenda-se ultrassonografia para o diagnóstico.</p> <p>Recomenda-se antibióticos intravenosos de amplo espectro e manejo conservador.^[1]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)	curto prazo	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes com dispneia e hipóxia.</p> <p>A radiografia torácica mostra sombras difusas.</p> <p>O manejo inclui oxigenoterapia e ventilação assistida.</p>		
rabdomiólise	curto prazo	baixa
<p>Uma complicação rara devido à infecção causando mionecrose.</p> <p>Deve ser considerada em pacientes com dor muscular.</p> <p>Os testes diagnósticos incluem níveis séricos de creatina quinase, eletrólitos e níveis de mioglobina (sangue e urina).^[1]</p> <p>O tratamento inclui hidratação, alcalinização da urina e terapia diurética.</p>		
síndrome da fadiga pós-viral	variável	média
<p>Alguns pacientes podem apresentar síndrome de fadiga pós-viral por um tempo variável após a infecção.^[1]</p>		
miocardite	variável	média
<p>Deve ser considerada em pacientes com cansaço excessivo ou incomum, desconforto no peito, hipóxia, taquicardia ou bradicardia, e alterações no eletrocardiograma (ECG), incluindo inversão da onda T ou bloqueios de ramo.</p> <p>Devem ser solicitadas estimativas de troponina T ou I e ecocardiografia para avaliar a gravidade.</p> <p>O manejo é de suporte. Recomenda-se repouso no leito, bem como oxigenoterapia. Deve-se administrar o manejo hídrico cuidadosamente para evitar a sobrecarga hídrica, que pode causar insuficiência cardíaca ou edema pulmonar.^[35] O tratamento precoce com corticosteroides muitas vezes evita a insuficiência cardíaca e o choque.</p>		
hepatite	variável	média
<p>Invariavelmente, os pacientes com infecção por dengue possuem enzimas hepáticas aumentadas, o que sugere hepatite anictérica. Em alguns pacientes, esses níveis podem aumentar substancialmente e o fígado pode ficar maior e mais sensível à palpação.</p> <p>Os testes de função hepática e o perfil de coagulação devem ser monitorados regularmente.</p> <p>Os pacientes precisam de repouso e de tratamento de suporte. Pode-se utilizar acetilcisteína intravenosa.</p> <p>Esses pacientes correm alto risco de desenvolver dengue hemorrágica. Também têm risco elevado de desenvolver necrose hepática grave e encefalopatia hepática.^{[1] [95]}</p> <p>Pode levar a insuficiência hepática aguda.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
encefalopatia hepática	variável	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes que apresentem um nível alterado de consciência, icterícia e asteríxis (flapping).</p> <p>Os que tiverem doença hepática preexistente têm um risco mais alto. Se as enzimas hepáticas aumentarem >10 vezes ou continuarem a aumentar, o risco de desenvolver essa complicação será alto.[1]</p> <p>Recomenda-se o manejo padrão, incluindo restrição de fluidos. Os corticosteroides podem ser considerados para reduzir o edema cerebral. Deve-se considerar plasmaférese e hemodiálise caso haja deterioração clínica.</p> <p>O manejo hídrico meticuloso para prevenir choque e evitar medicamentos hepatotóxicos ajuda a evitar essa complicação.[1]</p> <p>Os pacientes podem chegar a desenvolver hipoglicemia, sangramento, dificuldade respiratória, desequilíbrios eletrolíticos e sepse.</p>		
encefalite	variável	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes com nível alterado de consciência e convulsões.</p> <p>O eletroencefalograma é uma investigação muito útil para dar suporte ao diagnóstico e para monitorar a progressão.</p> <p>Tratamentos de suporte, incluindo anticonvulsivantes, são indicados.[1]</p>		
pancreatite aguda	variável	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes com manifestações gastrointestinais, incluindo dor abdominal central e vômito.</p> <p>O nível de amilase sérica é alto, e o exame de ultrassonografia dá suporte ao diagnóstico.[1]</p> <p>O manejo é conservador.</p>		
apendicite aguda	variável	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes com sensibilidade dor na fossa ilíaca direita e febre.</p> <p>Muito frequentemente, os pacientes são internados em uma ala cirúrgica para apendicectomia; isso pode ser prejudicial ao paciente devido ao risco elevado de sangramento perioperatório.</p> <p>Os pacientes devem ser tratados de forma conservadora.[1]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão renal aguda	variável	baixa
<p>Uma complicação rara que ocorre devido à insuficiência múltipla dos órgãos ou à mioglobinúria.</p> <p>Diagnosticado pelo aumento agudo da ureia e da creatinina.</p> <p>A terapia renal substitutiva pode ser necessária.[1]</p> <p>Associada com morbidade, mortalidade e períodos prolongados de hospitalização significativos.[96]</p>		
síndrome hemofagocítica	variável	baixa
<p>Deve ser considerada em pacientes que desenvolveram pancitopenia (geralmente anemia).[1]</p> <p>O exame da medula óssea é necessário para confirmação do diagnóstico.</p> <p>Metilprednisolona (dose em pulsos) pode ser utilizada.</p>		
outras complicações neurológicas	variável	baixa
<p>Encefalomielite disseminada aguda (EMDA), síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e neuropatias potencialmente podem estar associadas à dengue.</p> <p>A prevalência de EMDA em pacientes com dengue é de 0.4%. A EMDA é caracterizada por alteração do nível de consciência, convulsões, problemas urinários, perturbações visuais, problemas da marcha, ataxia e fala indistinta. Isso pode ocorrer nas fases aguda ou pós-infecciosa.[97]</p>		

Prognóstico

A taxa de mortalidade para a infecção grave por dengue é de 0.8% a 2.5%.[1] Crianças apresentam aumento do risco de infecção grave e morte em comparação com adultos; no entanto, a infecção grave em adultos vem sendo cada vez mais relatada.[1] [8] [9] [33] O risco de uma criança com idade entre 1 e 5 anos morrer de infecção por dengue é quatro vezes maior comparado a crianças de idade entre 11 e 15 anos.[34] Embora a dengue hemorrágica (DH) e a síndrome do choque da dengue sejam incomuns em adultos, foi reportada uma taxa mais alta de morbidade e mortalidade, especialmente em idosos, o que está relacionado a um aumento do risco de insuficiência de órgãos.[1] [9] [35] [36] [37]

De acordo com uma metanálise, uma prova do laço positiva, ascite e choque foram identificados como os melhores preditores de infecção por dengue, FHD e mortalidade, respectivamente.[13]

Sequelas em longo prazo

Não existem sequelas de longo prazo associadas com a infecção por dengue uma vez que o paciente tenha se recuperado; no entanto, alguns pacientes podem apresentar síndrome de fadiga pós-viral após a recuperação. A contagem plaquetária do paciente aumenta gradualmente durante a convalescência; no entanto, alguns pacientes podem desenvolver trombocitose temporária durante a recuperação. A normalização completa dos testes de função hepática pode levar até 3 ou 4 semanas.

Recorrência

A recorrência é possível com um sorotipo diferente do vírus da dengue, levando a uma infecção secundária por dengue. Também pode ocorrer a terceira e quarta recorrência de infecção clínica, mas o impacto clínico não é muito claro. Assim que a imunidade tiver sido desenvolvida para todos os 4 sorotipos, haverá vitalícia por toda a vida para cada sorotipo.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Dengue fever: guidance, data and analysis

Publicado por: Public Health England

Última publicação em:
2008

Internacional

Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases

Publicado por: Pan American Health Organization; World Health Organization

Última publicação em:
2017

Dengue: guidelines for patient care in the region of the Americas, 2nd edition

Publicado por: Pan American Health Organization; World Health Organization

Última publicação em:
2016

Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: revised and expanded edition

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2011

Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control

Publicado por: World Health Organization; Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

Última publicação em:
2009

América do Norte

CDC health information for international travel (the Yellow book): dengue

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Clinical guidance: dengue virus

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2014

Ásia

Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adults

Publicado por: Ministry of Health - Sri Lanka

Última publicação em:
2012

Asia

Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in children and adolescents

Publicado por: Ministry of Health - Sri Lanka

Última publicação em:
2012

Oceania

Dengue: CDNA national guidelines for public health units

Publicado por: Communicable Diseases Network Australia

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Internacional

Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases

Publicado por: Pan American Health Organization; World Health Organization

Última publicação em:
2017

Dengue: guidelines for patient care in the region of the Americas, 2nd edition

Publicado por: Pan American Health Organization; World Health Organization

Última publicação em:
2016

Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever: revised and expanded edition

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2011

Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control

Publicado por: World Health Organization; Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

Última publicação em:
2009

América do Norte

CDC health information for international travel (the Yellow book): dengue

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Clinical guidance: dengue virus

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2014

Asia

Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adults

Publicado por: Ministry of Health - Sri Lanka

Última publicação em:
2012

Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in children and adolescents

Publicado por: Ministry of Health - Sri Lanka

Última publicação em:
2012

Oceania

Dengue: CDNA national guidelines for public health units

Publicado por: Communicable Diseases Network Australia

Última publicação em:
2015

Recursos online

1. [HealthMap: interactive map of global dengue activity](#) (*external link*)
2. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): dengue - prevention](#) (*external link*)
3. [World Health Organization: dengue control](#) (*external link*)
4. [Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\): dengue](#) (*external link*)
5. [World Health Organization: dengue and severe dengue](#) (*external link*)

Artigos principais

- World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever - revised and expanded edition. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
- World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Jul 12;7:317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, et al. Dengue. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1423-32. [Resumo](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Clinical guidance: dengue virus. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)

Referências

1. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever - revised and expanded edition. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
2. World Health Organization, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. Barniol J, Gaczowski R, Barbato EV, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. BMC Infect Dis. 2011 Apr 21;11:106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Trunfio M, Savoldi A, Viganò O, et al. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. Infection. 2017 Feb;45(1):1-10. [Resumo](#)
5. World Health Organization. Dengue and severe dengue. September 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Sharp TM, Perez-Padilla J, Waterman SH. Dengue. In: Brunette GW, ed. CDC Yellow Book 2018: Health Information for International Travel. New York, NY: Oxford University Press; 2017. [Texto completo](#)
7. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. J Infect Dis. 1997 Aug;176(2):313-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Guzman MG, Kouri G. Dengue and dengue haemorrhagic fever in America: lessons and challenges. *J Clin Virol*. 2003 May;27(1):1-13. [Resumo](#)
9. Teixeira MG, Barreto M. Diagnosis and management of dengue: clinical review. *BMJ*. 2009 Nov 18;339:b4338. [Resumo](#)
10. Pan American Health Organization. Reported cases on dengue fever in the Americas by country or territory. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
11. Wilder-Smith A, Gubler DJ. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. *Med Clin North Am*. 2008 Nov;92(6):1377-90. [Resumo](#)
12. Public Health England. Dengue fever: annual report. November 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Guo C, Zhou Z, Wen Z, et al. Global epidemiology of dengue outbreaks in 1990-2015: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Jul 12;7:317. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Soo KM, Khalid B, Ching SM, et al. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. *PLoS One*. 2016 May 23;11(5):e0154760. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Halsted SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Gubler DJ and Kuno G, eds. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. New York, NY: CAB International; 1997:45-60.
16. Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards dengue vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2009 Nov;9(11):678-87. [Resumo](#)
17. Pichainarong N, Mongkalangoon N, Kalyanarooj S, et al. Relationship between body size and severity of dengue haemorrhagic fever among children aged 0-14 years. *South East J Trop Med Public Health*. 2006 Mar;37(2):283-8. [Resumo](#)
18. Guzman MG, Kouri GP, Bravo J, et al. Dengue haemorrhagic fever in Cuba 1981, retrospective seroepidemiological study. *Am J Trop Med Hyg*. 1990 Feb;42(2):179-84. [Resumo](#)
19. Chen LH, Wilson ME. Transmission of dengue virus without a mosquito vector: nosocomial mucocutaneous transmission and other routes of transmission. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 15;39(6):e56-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, et al. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion*. 2012 Aug;52(8):1657-66. [Resumo](#)
21. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, et al; International Component of the NHLBI Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III. Transfusion-transmitted dengue and associated clinical symptoms during the 2012 epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 2016 Mar 1;213(5):694-702. [Texto completo](#) [Resumo](#)

22. Stephenson JR. Understanding dengue pathogenesis: implication for vaccine design. Bull World Health Organ. 2005 Apr;83(4):308-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Whitehorn J, Simmons CP. The pathogenesis of dengue. Vaccine. 2011 Sep 23;29(42):7221-8. [Resumo](#)
24. Jessie K, Fong MY, Devi S, et al. Localization of dengue virus in naturally infected tissue, by immunohistochemistry and in situ hybridization. J Infect Dis. 2004 Apr 15;189(8):1411-8. [Resumo](#)
25. Weerakoon KG, Kularatne SA, Edussuriya DH, et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. BMC Res Notes. 2011 Jul 29;4:268. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Libraty DH, Young PR, Pickering D, et al. High circulating levels of the dengue virus nonstructural protein NS1 early in dengue illness correlate with development of dengue haemorrhagic fever. J Infect Dis. 2002 Oct 15;186(8):1165-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, et al. Dengue. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1423-32. [Resumo](#)
28. Hajra A, Bandyopadhyay D, Hajra SK. Zika virus: a global threat to humanity: a comprehensive review and current developments. N Am J Med Sci. 2016 Mar;8(3):123-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodríguez-Ayubi J, et al. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. J Infect Public Health. 2016 Sep-Oct;9(5):684-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Magalhães BM, Siqueira AM, Alexandre MA, et al. P. vivax malaria and dengue fever co-infection: a cross-sectional study in the Brazilian Amazon. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Oct 23;8(10):e3239. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Santos AC, de Moura EL, Ferreira JM, et al. Meta-analysis of the relationship between TNF- α (-308G/A) and IL-10 (-819C/T) gene polymorphisms and susceptibility to dengue. Immunol Invest. 2017 Feb;46(2):201-20. [Resumo](#)
32. Pabalan N, Chaisri S, Tabunhan S, et al. Associations of tumor necrosis factor- α -308 polymorphism with dengue infection: a systematic review and meta-analysis. Acta Trop. 2017 Sep;173:17-22. [Resumo](#)
33. Halstead SB. Dengue. Lancet. 2007 Nov 10;370(9599):1644-52. [Resumo](#)
34. Gamble J, Bethell D, Day NP, et al. Age-related changes in microvascular permeability: a significant factor in the susceptibility of children to shock? Clin Sci [Lond]. 2000 Feb;98(2):211-6. [Resumo](#)
35. Kularatne SA, Patirage MM, Pathirage PV, et al. Cardiac complication of a dengue fever outbreak of Sri Lanka, 2005. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007 Aug;101(8):804-8. [Resumo](#)
36. Kularatne SA, Pathirage MM, Gunasena S. A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008 Oct;102(10):1053-4. [Resumo](#)

37. Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health*. 2007 Sep;12(9):1087-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Pouliot SH, Xiong X, Harille RM, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systemic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2010 Feb;65(2):107-18. [Resumo](#)
39. Paixão ES, Teixeira MG, Costa MDCN, et al. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):857-65. [Resumo](#)
40. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, et al. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virol J*. 2010 Jul 13;7:153. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Xiong YQ, Mo Y, Shi TL, et al. Dengue virus infection during pregnancy increased the risk of adverse fetal outcomes? An updated meta-analysis. *J Clin Virol*. 2017 Sep;94:42-9. [Resumo](#)
42. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba? 1. Individual risk factor for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(5):816-20. [Resumo](#)
43. Toledo J, George L, Martinez E, et al. Relevance of non-communicable comorbidities for the development of the severe forms of dengue: a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Jan 4;10(1):e0004284. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Anders KL, Nguyet NM, Chau NV, et al. Epidemiological factors associated with dengue shock syndrome and mortality in hospitalized dengue patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Jan;84(1):127-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Thisyacorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue haemorrhagic fever. *Clin Infect Dis*. 1993 Feb;16(2):295-7. [Resumo](#)
46. Kalayanaroop S, Nimmannitya S. Is dengue severity related to nutritional status? *South East J Trop Med Public Health*. 2005 Mar;36(2):378-84. [Resumo](#)
47. Patel RV, Shaeer KM, Patel P, et al. EPA-registered repellents for mosquitoes transmitting emerging viral disease. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec;36(12):1272-80. [Resumo](#)
48. Baldacchino F, Caputo B, Chandre F, et al. Control methods against invasive *Aedes* mosquitoes in Europe: a review. *Pest Manag Sci*. 2015 May 21. *Pest Manag Sci*. 2015 Nov;71(11):1471-85. [Resumo](#)
49. Andersson N, Nava-Aguilera E, Arosteguí J, et al. Evidence based community mobilization for dengue prevention in Nicaragua and Mexico (Camino Verde, the Green Way): cluster randomized controlled trial. *BMJ*. 2015 Jul 8;351:h3267. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals: questions and answers on dengue vaccines. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
51. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals: revised SAGE recommendation on use of dengue vaccine. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

52. Rosa BR, Cunha AJLAD, Medronho RA. Efficacy, immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in children aged 2-17 years: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Mar 13;9(3):e019368. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Torresi J, Ebert G, Pellegrini M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 May 4;13(5):1059-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Premaratne R, Pathmeswaran A, Amarasekara ND, et al. A clinical guide for early detection of dengue fever and timing of investigations to detect patients likely to develop complications. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009 Feb;103(2):127-31. [Resumo](#)
55. Ministry of Health, Sri Lanka. Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in children and adolescents: revised and expanded edition. November 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
56. Kalayanaroj S, Nimmanitya S, Suntayakorn S, et al. Can doctors make an accurate diagnosis of dengue infection at an early stage? *Dengue Bull*. 1999;23:1-9. [Texto completo](#)
57. Sawasdivorn S, Vibulvattanakit S, Sasavatpakdee M, et al. Efficacy of clinical diagnosis of dengue fever in paediatric age groups as determined by WHO case definition 1997 in Thailand. *Dengue Bull*. 2001;25:56-64. [Texto completo](#)
58. Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis*. 2016 Sep 15;214(6):836-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Lima Mda R, Nogueira RM, Schatzmayr HG, et al. Comparison of three commercially available dengue NS1 antigen capture assays for acute diagnosis of dengue in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jul 6;4(7):e738. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, et al. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1981-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Centers for Disease Control and Prevention. New CDC laboratory test for Zika virus authorized for emergency use by FDA. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
62. Centers for Disease Control and Prevention. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories [memorandum]. February 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
63. Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J, et al. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2016 Feb 9;146:w14296. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Go YY, Rajapakse RP, Kularatne SA, et al. A pan-dengue virus reverse transcription-insulated isothermal polymerase chain reaction (RT-iiPCR) assay intended for point-of-need diagnosis of dengue infection using POKITTM Nucleic Acid Analyzer. *J Clin Microbiol*. 2016 Jun;54(6):1528-35. [Resumo](#)

65. Pan American Health Organization; World Health Organization. Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases. March 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Nguyen MT, Ho TN, Nguyen VV, et al. An evidence-based algorithm for early prognosis of severe dengue in the outpatient setting. Clin Infect Dis. 2017 Mar 1;64(5):656-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Centers for Disease Control and Prevention. CDC DENV-1-4 real-time RT-PCR assay for detection and serotype identification of dengue virus. July 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
68. Kularatne SA, Gihan MC, Weerasinghe SC, et al. Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. Postgrad Med J. 2009 Jul;85(1005):342-6. [Resumo](#)
69. Kularatne SAM, Weerasinghe SC, Gihan C, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and long-term outcomes of a major outbreak of chikungunya in a hamlet in Sri Lanka in 2007: a longitudinal cohort study. J Trop Med. 2012;2012:639178. [Texto completo](#)
70. Walker DH, Raoult D. Rickettsia rickettsi and other spotted fever group rickettsiae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed, v2. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:2035-42.
71. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. J Biosci. 2008 Nov;33(4):557-69. [Resumo](#)
72. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical guidance: dengue virus. September 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Ashley EA. Dengue fever. Trends Anaesth Crit Care. 2011;1:39-41.
74. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: randomized, double-blind comparison of four intravenous fluid regimens. Clin Infect Dis. 1999 Oct;29(4):787-94. [Resumo](#)
75. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin Infect Dis. 2001 Jan 15;32(2):204-13. [Resumo](#)
76. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med. 2005 Sep 1;353(9):877-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Ministry of Health, Sri Lanka. Guidelines on management of dengue fever and dengue haemorrhagic fever in adults: revised and expanded edition. November 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
78. Rajapakse S. Corticosteroids in the treatment of dengue illness. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2009 Feb;103(2):122-6. [Resumo](#)
79. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. Lancet. 2017 Apr 22;389(10079):1611-8. [Resumo](#)

80. Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 14;(8):CD007798. [Texto completo](#)
81. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*. 2007 Apr;204(4):681-96. [Resumo](#)
82. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1123-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ*. 2013 Nov 11;347:f6570. [Resumo](#)
84. Reich DL. Monitoring in anesthesia and perioperative care. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
85. Abbott Northwestern Hospital Internal Medicine Residency. Internal jugular central venous line. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
86. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *Int J Lab Hematol*. 2007 Aug;29(4):261-78. [Resumo](#)
87. Fletcher SJ, Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? *Br J Anaesth*. 2000 Aug;85(2):188-91. [Texto completo](#)
88. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth*. 2013 Mar;110(3):333-46. [Texto completo](#)
89. Schuster M, Nave H, Piepenbrock S, et al. The carina as a landmark in central venous catheter placement. *Br J Anaesth*. 2000 Aug;85(2):192-4. [Texto completo](#)
90. Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (7):CD003488. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55:1216-1224. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Noble CG, Chen YL, Dong H, et al. Strategies for development of dengue virus inhibitors. *Antiviral Res*. 2010;85:450-462. [Resumo](#)
93. Nguyen NM, Tran CN, Phung LK, et al. A randomized, double-blind placebo controlled trial of balapiravir, a polymerase inhibitor, in adult dengue patients. *J Infect Dis*. 2013;207:1442-1450. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Whitehorn J, Nguyen CVV, Khanh LP, et al. Lovastatin for the treatment of adult patients with dengue: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2016;62:468-476. [Texto completo](#) [Resumo](#)

95. Kularatne SA, Imbulpitiya IV, Abeysekera RA, et al. Extensive haemorrhagic necrosis of liver is an unpredictable fatal complication in dengue infection: a postmortem study. BMC Infect Dis. 2014 Mar 14;14:141. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Mallhi TH, Sarrieff A, Adnan AS, et al. Dengue-induced acute kidney injury (DAKI): a neglected and fatal complication of dengue viral infection--a systematic review. J Coll Physicians Surg Pak. 2015 Nov;25(11):828-34. [Resumo](#)
97. Kamel MG, Nam NT, Han NHB, et al. Post-dengue acute disseminated encephalomyelitis: a case report and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun 30;11(6):e0005715. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: O mosquito Aedes aegypti, que espalha o vírus da dengue

Do acervo de N. Samarasinghe, Department of Zoology, University of Peradeniya, Sri Lanka



Figura 2: Rubor cutâneo típico com pedaços de pele normal em pacientes com dengue

Do acervo do Professor S.A.M. Kularatne



Figura 3: Prova do laço positiva mostrando a presença de erupção cutânea rubeoliforme e petéquias

Do acervo do Professor S.A.M. Kularatne



Figura 4: Amostra de autópsia mostrando hemorragia no pulmão

Do acervo do Professor S.A.M. Kularatne



Figura 5: Amostra de autópsia mostrando sangramento subcutâneo

Do acervo do Professor S.A.M. Kularatne

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

S.A.M. Kularatne, MBBS, MD, MRCP (UK), FRCP (London), FCCP (SL)

Senior Professor

Chair of Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Peradeniya, Peradeniya, Sri Lanka

DIVULGAÇÕES: SAMK is an author of several references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

John McBride, PhD, MBBS, DTM&H, FRACP, FRCPA

Professor of Medicine

James Cook University, Cairns Base Hospital Clinical School, Cairns, Australia

DIVULGAÇÕES: JM declares that he has no competing interests.

Michael Jacobs, MA, PhD, MBBS, FRCP, DTM&H

Consultant

Infectious Diseases, Royal Free Hampstead NHS Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: MJ declares that he has no competing interests.

Stephen Gluckman, MD

Professor of Medicine

Medical Director, Penn Global Medicine, Penn Center for Primary Care, PA

DIVULGAÇÕES: SG declares that he has no competing interests.