

CORRELAÇÃO ENTRE COMORBIDADES E NECESSIDADE DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR POR DENGUE

João Victor Oinhos de Oliveira¹
Larissa Targa Petri¹
Daniel Athayde Junger Oliveira²

RESUMO

A confirmação do diagnóstico de dengue é útil para definir o cuidado clínico de suporte, particularmente para casos atípicos. O presente estudo visa verificar e expor o panorama atual dessa doença endêmica no Brasil com atualizações que visam corroborar a uma maior compreensão da Dengue para posterior elaboração de estratégias de saúde pública mais efetivas. Foram identificados 163 artigos, que foram submetidos a critérios de seleção. A inclusão abrangeu artigos publicados entre 2018 e 2023, abordando temas pertinentes à pesquisa, e enquadrados em categorias como estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões bibliográficas narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises, e estudos de coorte, todos disponibilizados na íntegra. A hipertensão arterial (HAS) é uma das comorbidades mais prevalentes entre os pacientes com dengue grave. Há algumas explicações plausíveis para associação entre a hipertensão e a dengue grave, embora todos os mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos. Os pacientes que apresentam tais condições devem ser monitorados, de forma a identificar precocemente qualquer indício de suporte, por meio da internação hospitalar.

Palavras-chave: Comorbidade; Dengue; Hospitalização.

ABSTRACT

Confirming the diagnosis of dengue is useful in defining supportive clinical care, particularly for atypical cases. The present study aims to verify and expose the current panorama of this endemic disease in Brazil with updates that aim to corroborate a greater understanding of Dengue for the subsequent development of more effective public health strategies. 163 articles were identified, which were subjected to selection criteria. The

¹ Graduandos do Curso de Medicina da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES, oinhosjoavictor@gmail.com; laritargapetri@gmail.com;

² Professor orientador: Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Curso de Medicina da Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim-ES, dajunger@gmail.com

inclusion covered articles published between 2018 and 2023, addressing topics relevant to research, and falling into categories such as observational studies, clinical trials, narrative bibliographic reviews, systematic reviews and meta-analyses, and cohort studies, all available in full. Arterial hypertension (SAH) is one of the most prevalent comorbidities among patients with severe dengue. There are some plausible explanations for the association between hypertension and severe dengue, although all the mechanisms are not yet completely understood. Patients who present such conditions must be monitored, in order to identify any signs of support early, through hospital admission.

Key-words: Comorbidity; Dengue; Hospitalization.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose causada pelo vírus da dengue (DENV) pertencente à família Flaviviridae. Quatro sorotipos antígenos e geneticamente distintos do DENV (DENV1–4) têm sido descritos como circulantes em todo o mundo, sendo causadores de infecções humanas (TSHETEN., 2021). A infecção apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, desde infecções assintomáticas até quadros graves, com risco de morte, como no caso da Síndrome do Choque da Dengue. Segundo dados do DATASUS, o Brasil notificou cerca de 1,5 milhão de casos de dengue em 2019. Na suspeita de dengue, a confirmação diagnóstica pode ser por uma variedade de métodos: detecção anticorpos anti-DENV, do antígeno da proteína não estrutural 1 (NS1) ou do ácido nucleico específico para DENV. A confirmação do diagnóstico de dengue é útil para definir o cuidado clínico de suporte, particularmente para casos atípicos, e reduzir a necessidade de investigações e tratamentos dispendiosos para diagnósticos alternativos (RAAFAT., 2019).

A classificação de casos de dengue da OMS de 2009 categorizou a dengue em: dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave. Tal classificação tem sido utilizada no Brasil desde 2014. A rápida identificação desses casos, seguida de manejo adequado, é crucial para melhorar o prognóstico clínico. Ademais, identificar se existem fatores predisponentes a um pior prognóstico (dengue grave) torna-se essencial para um manejo clínico precoce efetivo, mitigar a necessidade de internações hospitalares, eventos graves e óbito.

O presente estudo visa verificar e expor o panorama atual dessa doença endêmica no Brasil com atualizações que visam corroborar a uma maior compreensão da Dengue para posterior elaboração de estratégias de saúde pública mais efetivas. Além disso, objetiva-se também propiciar melhores evidências se, de fato, existe correlação entre comorbidades e necessidade de internação hospitalar por dengue.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A busca por literatura foi conduzida no repositório PubMed Central, utilizando combinações de descritores junto ao operador booleano "AND": (Dengue) AND (comorbidity) AND (hospitalization). Inicialmente, foram identificados 163 artigos, que foram submetidos a critérios de seleção. A inclusão abrangeu artigos publicados entre 2018 e 2023, abordando temas pertinentes à pesquisa, e enquadrados em categorias como estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões bibliográficas narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises, e estudos de coorte, todos disponibilizados na íntegra. Os artigos duplicados, resumos, aqueles não diretamente relacionados ao escopo do estudo e os que não satisfizeram os critérios de inclusão foram excluídos. O estudo final incorporou 18 artigos para análise/estruturação da presente pesquisa de revisão.

3 DISCUSSÃO

De acordo com as diretrizes da OMS para dengue de 2009, a dengue grave definida como dengue com uma ou mais das seguintes condições: vazamento de plasma levando a choque e/ou acúmulo de líquidos no terceiro espaço, propiciando a dificuldade respiratória; sangramento profuso; e comprometimento grave de órgãos. Os sinais de alerta são dor abdominal, vômitos persistentes, sobrecarga de líquidos, sangramento de mucosas, letargia ou inquietação, hepatomegalia e aumento do hematócrito em conjunto com uma rápida diminuição de plaquetas.

Pacientes com idades inferiores a 10 anos e superiores a 60 anos, apresentam maiores riscos de hospitalização e mortalidade por dengue. As comorbidades que apresentam maiores riscos para internações hospitalares são: hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, doenças pulmonares, doença renal crônica, diabetes, síndrome metabólica, obesidade, acidente vascular encefálico, imunossupressão, ademais, a gravidez é uma condição que aumenta os riscos de internação. Para mortalidade, as comorbidades mais comuns são diabetes, doenças pulmonares, doenças cardíacas, doença renal crônica e gravidez. Pacientes que apresentam dengue

leve e alguma comorbidade, apresentam maiores riscos de complicações, por isso, faz-se necessário avaliações cuidadosas, de modo a detectar precocemente indicadores de piores desfechos (FONSECA-PORTILLA ET AL., 2021).

Os mecanismos fisiopatológicos decorrentes do risco aumentado de dengue grave e diabetes ainda não foram completamente esclarecidos. Todavia, a diabetes é uma doença com estado inflamatório permanente e que altera a permeabilidade endotelial dos vasos sanguíneos, tendo danos micro e macrovasculares que comprometem a circulação, o que impacta no aumento do acúmulo de líquido no terceiro espaço na dengue grave, propiciando a evolução para choque grave (DANDONA ET AL., 2004; HSUEH ET AL., 2004). Pacientes que possuem controles glicêmicos com metformina apresentam menores riscos para essas manifestações (HTUN ET AL., 2018).

A doença renal crônica apresenta um risco ao paciente que adquire a dengue grave, visto que a mesma pode causar lesão renal aguda pelo choque hemorrágico, rabdomiólise e glomerulonefrite, que podem ser incitados pelo vírus. Dessa forma, pacientes com doença renal crônica são mais propensos aos danos renais (MALLHI ET AL., 2017B; THOMAS ET AL., 2019).

A hipertensão arterial (HAS) é uma das comorbidades mais prevalentes entre os pacientes com dengue grave. Há algumas explicações plausíveis para associação entre a hipertensão e a dengue grave, embora todos os mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos. Tanto a HAS quanto a infecção por DENV envolvem ativação do sistema imunológico e os receptores imunes inatos impulsionam a ativação imunológica e a doença do vírus. A hipertensão também é uma condição pró-inflamatória que tem aumento significativo da interleucina-6, proteína C reativa em indivíduos hipertensos, que pode evoluir com disfunções do endotélio vascular, o que pode propiciar em dengue grave (NG, WEI YAO ET AL., 2022). A obesidade predispõe a outras comorbidades, o que aponta desfechos negativos na dengue grave. Há indícios que a obesidade pode exacerbar a tendência ao sangramento e ao acúmulo de líquido no terceiro espaço, devido a disfunção endotelial e redução do óxido nítrico. A obesidade regula negativamente a proteína quinase ativada por adenosina de monofosfato sob condições de sobrepeso e inflamação crônica (CHIU, YU-YAO, ET AL., 2023). O vírus da dengue também regula negativamente a proteína quinase ativada por adenosina de monofosfato, para aumentar a quantidade de lipídeos disponíveis para a formação do envelope viral durante a infecção (CHIU, YU-YAO, ET AL., 2022). Em conjunto, estes resultados sugerem que a obesidade pode facilitar a replicação do DENV, predispondo

a perdas plasmáticas mais graves. Ademais, o aumento de inflamação causa níveis elevados de proteína C reativa sérica, diminuindo a produção de óxido nítrico e a perda da função vasomotora. Tais mecanismos predisõem pessoas obesas à disfunção endotelial dos vasos e exacerbam a gravidade da dengue.

Crianças com menos de 10 anos possuem risco aumentado de complicações devido a fragilidade vascular e à redução da perfusão capilar, o que predispõe a extravasamento plasmático, hemoconcentração e trombocitopenia, propiciando em hipovolemia (LOVERA et al., 2016). Tais parâmetros representam um estado hemodinâmico comprometido, o que pode refletir em marcadores laboratoriais de dengue grave (DHOCHAK et al., 2019). A hipovolemia, quando não manejada adequadamente, acarreta a disfunção múltipla de órgãos, predispondo a maior suscetibilidade de hospitalização e mortalidade.

Embora não se tenha compreensão completa entre a associação da dengue grave e gravidez, sabe-se que a dengue sintomática tem sido relacionada a maiores chances de parto prematuro, baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade materna (FRIEDMAN ET AL., 2014). Tais condições podem ser decorrentes de alterações inflamatórias e hemodinâmicas que o vírus pode predispor, resultando em hipóxia, nutrição fetal limitada e aumento da apoptose trofoblástica, causando restrição do crescimento fetal. Ademais, o aumento das citocinas pró-inflamatórias na dengue podem estimular as contrações uterinas, culminando em parto prematuro (PAIXÃO ET AL., 2016; RIBEIRO ET AL., 2017). Vale ressaltar que as alterações fisiológicas na gravidez, como a hemoconcentração, podem gerar incertezas na distinção entre dengue grave e condições obstétricas comuns (PAIXÃO ET AL., 2018).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise indica vários fatores de risco, tendo como principais, a idade jovem e avançada, diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica e gravidez. Os pacientes que apresentam tais condições devem ser monitorados, de forma a identificar precocemente qualquer indício de suporte, por meio da internação hospitalar. Ademais, as doenças crônicas exacerbam o curso da dengue, resultando em maior frequência de hospitalização, maior necessidade de cuidados na UTI e maior risco de desfechos adversos e fatais. Dessa forma, faz-se necessário o desenvolvimento de novas ferramentas baseadas nos fatores e características de riscos para a dengue grave, de modo a diminuir a sua mortalidade, diminuir o tempo entre a abordagem inicial e os cuidados de suporte necessários.

5 REFERÊNCIAS

AL AWADY, Salah T et al. "Epidemiological and Clinical Characteristics of Patients with Dengue Fever in a Recent Outbreak in Oman: A Single Center Retrospective cohort Study." *Oman medical journal* vol. 37,6 e452. 30 Nov. 2022, doi:10.5001/omj.2023.57

BAQI, Abdul et al. "Prevalence and Outcomes of Myocarditis in Dengue-Infected Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital of Low-Middle Income Country." *Global heart* vol. 17,1 44. 23 Jun. 2022, doi:10.5334/gh.1129

CHI, Chia-Yu et al. "Development and Utility of Practical Indicators of Critical Outcomes in Dengue Patients Presenting to Hospital: A Retrospective Cross-Sectional Study." *Tropical medicine and infectious disease* vol. 8,4 188. 25 Mar. 2023, doi:10.3390/tropicalmed8040188

CHIU, Yu-Yao et al. "The association of obesity and dengue severity in hospitalized adult patients." *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* vol. 56,2 (2023): 267-273. doi:10.1016/j.jmii.2022.08.008

FONSECA-PORTILLA, Rodrigo et al. "Risk factors for hospitalization and mortality due to dengue fever in a Mexican population: a retrospective cohort study." *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* vol. 110 (2021): 332-336. doi:10.1016/j.ijid.2021.07.062

GUPTA, Aviral et al. "Prevalence of Dengue Serotypes and Its Correlation With the Laboratory Profile at a Tertiary Care Hospital in Northwestern India." *Cureus* vol. 13,5 e15029. 14 May. 2021, doi:10.7759/cureus.15029

ISSOP, Azizah et al. "Dengue clinical features and harbingers of severity in the diabetic patient: A retrospective cohort study on Reunion island, 2019." *Travel medicine and infectious disease* vol. 54 (2023): 102586. doi:10.1016/j.tmaid.2023.102586

JISAMERIN, Joy et al. "Dengue: A Neglected Disease of Concern." *Cureus* vol. 13,10 e18500. 5 Oct. 2021, doi:10.7759/cureus.18500

LEE, Ing-Kit et al. "Diabetic patients suffering dengue are at risk for development of dengue shock syndrome/severe dengue: Emphasizing the impacts of co-existing comorbidity(ies) and glycemic control on dengue severity." *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* vol. 53,1 (2020): 69-78. doi:10.1016/j.jmii.2017.12.005

LIEN, Chia-En et al. "A Population-Based Cohort Study on Chronic Comorbidity Risk Factors for Adverse Dengue Outcomes." *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 105,6 1544-1551. 27 Sep. 2021, doi:10.4269/ajtmh.21-0716

LUE, Aileen May et al. "Severity and Outcomes of Dengue in Hospitalized Jamaican Children in 2018-2019 During an Epidemic Surge in the Americas." *Frontiers in medicine* vol. 9 889998. 21 Jun. 2022, doi:10.3389/fmed.2022.889998

MACIAS, Alejandro E et al. "Mortality among Hospitalized Dengue Patients with Comorbidities in Mexico, Brazil, and Colombia." *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 105,1 102-109. 10 May. 2021, doi:10.4269/ajtmh.20-1163

MAROIS, Ingrid et al. "Development of a bedside score to predict dengue severity." *BMC infectious diseases* vol. 21,1 470. 24 May. 2021, doi:10.1186/s12879-021-06146-z

NG, Wei Yao et al. "A double whammy: The association between comorbidities and severe dengue among adult patients-A matched case-control study." *PloS one* vol. 17,9 e0273071. 20 Sep. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0273071

RAO, Pooja et al. "Correlation of Clinical Severity and Laboratory Parameters with Various Serotypes in Dengue Virus: A Hospital-Based Study." *International journal of microbiology* vol. 2020 6658445. 15 Dec. 2020, doi:10.1155/2020/6658445

SYUE, Ling-Shan et al. "Bloodstream infections in hospitalized adults with dengue fever: Clinical characteristics and recommended empirical therapy." *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* vol. 52,2 (2019): 225-232. doi:10.1016/j.jmii.2018.11.003

VIDANAPATHIRANA, Manudi, and Inoshi Atukorala. "Dengue hemorrhagic fever with bleeding and fluid overload in a patient with active lupus nephritis: a case report of diagnostic and therapeutic challenges." *BMC infectious diseases* vol. 23,1 433. 26 Jun. 2023, doi:10.1186/s12879-023-08415-5

WILLEAM PETER, Serric Suthesh et al. "Admission Clinicopathological Factors Associated with Prolonged Hospital Stay Among Hospitalized Patients with Dengue Viral Infections." *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)* vol. 19,7 (2019): 549-552. doi:10.1089/vbz.2018.2379.