

Febre de Dengue: uma nova doença para um velho continente

Dengue fever: a new disease for an old continent

Sofia Lourenço*, João Figueira Coelho*, Conceição Loureiro**, Paula Mendonça**, José Malhado***

Resumo

A febre de Dengue é uma doença endémica em muitas zonas tropicais do globo, verificando-se nos últimos anos um aumento da sua prevalência. Os primeiros casos de Dengue na Europa datam, presumivelmente, de 1801. Desde 1928 não se conhecem casos autóctones mas tem-se assistido a um número crescente de casos importados. Admite-se que as recentes mudanças climáticas possam vir a favorecer a disseminação dos mosquitos vectores deste arbovírus no continente europeu, o que levaria à propagação desta e de outras doenças no mesmo.

A propósito de um caso clínico de um doente internado por um quadro febril após regresso de uma viagem ao Brasil, no qual se diagnosticou febre de Dengue, os autores fazem uma revisão sobre a história desta infecção no continente europeu, bem como os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos relativos a esta entidade.

Palavras chave: febre de Dengue, Europa, Aedes, doenças importadas.

Abstract

Dengue fever is endemic in many tropical areas. In the last years its prevalence has risen. The first case of Dengue fever in Europe is probably dated from 1801. Since 1928 there have been no native cases in Europe but imported cases have risen in the last years. Recent climatic changes may allow propagation of its mosquito vector in Europe, raising concern about the propagation of this and other diseases among us.

Authors report a case of a patient which was admitted for fever after returning from Brazil and in whom Dengue fever was diagnosed, and review the history of this infection in Europe and several aspects concerning epidemiology, clinics, diagnostic, therapeutics and prevention of Dengue fever.

Key words: Dengue fever, Europe, Aedes, imported diseases.

Introdução

A incidência da febre de Dengue tem crescido de forma dramática nos últimos anos. Actualmente são mais de 100 os países considerados endémicos, condicionando risco para cerca de 2/5 da população mundial e um número estimado de 50 a 100 milhões de casos/ano.¹ Embora considerada uma doença dos países tropicais e subtropicais, a incidência de casos importados na Europa tem vindo a aumentar.² Os doentes regressados de áreas endémicas são indivíduos de risco em quem o diagnóstico deve ser considerado

quando existe quadro sugestivo. Para tal é essencial que os médicos europeus tenham conhecimentos precisos sobre esta entidade que, embora na maior parte das vezes seja autolimitada, pode ocasionalmente assumir aspectos de grande gravidade.

Os autores descrevem o caso de um doente internado por síndrome febril após regresso de área endémica, no qual se chegou ao diagnóstico de febre de Dengue.

Caso clínico

Homem de 68 anos, caucasiano, com antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e tuberculose pulmonar na infância.

Foi internado por um quadro com 4 dias de evolução de febre, cefaleia frontal, mialgias intensas e, no dia do internamento, aparecimento de diarreia e de petéquias nos membros inferiores.

O quadro iniciara-se 24h após a chegada de uma viagem de turismo a Fortaleza (Brasil) onde perma-

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

***Director de Serviço

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 21.12.07

Aceite para publicação a 31.10.08

necera durante 21 dias. Durante esta estadia havia referência a várias picadas por mosquitos, negando contactos com águas estagnadas ou consumo de água não potável.

No exame objectivo apresentava-se febril (38,5°C), sem alterações na auscultação cardiopulmonar e, no exame abdominal, constatou-se bordo hepático palpável 2 cms abaixo do bordo costal direito, discretamente doloroso à palpação. Destacavam-se ainda lesões petequiais, predominantemente nos membros inferiores.

Analiticamente era de realçar, no hemograma, uma leucopenia com 2100 leucócitos/mm³ e trombocitopenia de 71.000 plaquetas/mL (*Quadro I*). Nas restantes análises e na radiografia de tórax não se detectaram alterações significativas. A ecografia abdominal mostrou fígado com dimensões no limite superior da normalidade e estrutura heterogénea compatível com esteatose, sem líquido ascítico ou outras alterações.

Durante os primeiros três dias de internamento manteve febre com carácter contínuo, oscilando entre os 38 e os 39°C, com fraca resposta aos anti-piréticos e marcada adinamia. Analiticamente, houve um agravamento da bicitopenia com leucócitos de 1800/mm³ e plaquetas de 57.000/mL, e uma discreta elevação das transaminases, com TGO 63U/L TGP 69U/L. Não se registaram perdas hemáticas e os valores de hemoglobina e hematócrito permaneceram estáveis. A partir do 4º dia (correspondente ao 8º dia de doença), e mantendo apenas terapêutica de suporte com soros, antipiréticos e analgésicos, iniciou uma melhoria progressiva, com desaparecimento da febre, das queixas algicas e da diarreia, bem como uma normalização progressiva do hemograma e transaminases (*Quadro I*). Ao 9º dia de internamento teve alta mantendo apenas ligeira adinamia, sem lesões petequiais ou outras e com análises dentro dos parâmetros da normalidade.

A pesquisa de Plasmodium em gota espessa, bem como as serologias para Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), riquetsioses, vírus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV) e salmoneloses foram negativos. As culturas seriadas de sangue, fezes e urina foram também sistematicamente negativas.

Realizou serologia para Arbovírus, que foi positiva para o vírus de Dengue serotipo 2 com IgM 1/16 e IgG 1/32. A repetição às 4 semanas mostrou uma subida de título de IgG para 1/1024 (32x superior ao

QUADRO 1

Evolução dos principais parâmetros laboratoriais durante o internamento

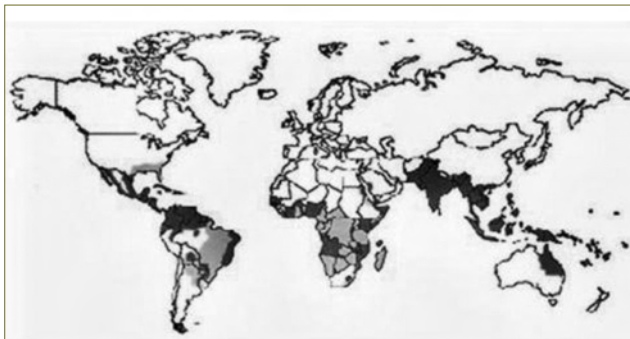
	Admissão	3º dia	7º dia
Hemoglobina (g/dL)	13,4	13,4	13,2
Hematócrito (%)	38,7	38,4	38,1
Leucócitos (nº absoluto)	2100	1800	11900
Neutrófilos (%)	47,4	41,4	71,4
Linfócitos (%)	35,3	41,2	20,5
Monócitos (%)	15,2	14,5	6,5
Plaquetas (nº absoluto)	71.000	57.000	200.000
Transaminases hepáticas			
TGO (U/L)	48	63	37
TGP (U/L)	48	69	62

valor inicial), estabelecendo assim o diagnóstico de febre de Dengue.

Perspectiva histórica

A febre de Dengue é uma doença com uma longa história. A primeira referência a uma doença febril com clínica compatível com esta entidade surge na Enciclopédia Chinesa de Doenças editada durante a dinastia Chin (265 a 420 d.C.).³ Desde então estão descritos alguns surtos febris mais ou menos compatíveis com Dengue, mas é só em 1780 que surge a primeira descrição inequívoca da doença, quando Benjamin Rush descreve uma epidemia de febre “quebra ossos” em Filadélfia, caracterizada por febre, mialgias e artralguas intensas, exantema cutâneo, manifestações hemorrágicas e astenia prolongada durante a fase de convalescência.⁴

Desde então, e até 1940, a doença manifestou-se apenas ocasionalmente na forma de surtos epidémicos. A ocorrência da 2ª Guerra Mundial viria, no entanto, revolucionar a epidemiologia do Dengue, criando as condições para o início de uma grande pandemia mundial. Com o aumento da transmissão entre populações estabeleceram-se áreas de hiperendemicidade (com co-circulação de vários serotipos do vírus), o que levou à emergência de formas mais graves da doença, nomeadamente de febre hemorrágica. O primeiro surto epidémico de febre hemorrágica de Dengue é descrito em 1953 em Manila e durante



Área endêmica para o *Aedes aegypti* (a cinzento) e para o *Aedes aegypti* e vírus de Dengue (a preto).

FIG. 1

a década de 70 a doença torna-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil na Ásia.³

Desde os anos 80 tem-se assistido a um ressurgimento do Dengue à escala mundial, com expansão da distribuição geográfica do vírus e dos seus vectores. As razões para tal expansão são várias e incluem o crescimento populacional rápido ao nível dos países endémicos, acompanhado por más condições sanitárias e sistemas de saúde ineficazes, a ausência de medidas efectivas de controlo dos mosquitos vectores e o aumento das viagens aéreas para países tropicais.⁵

O vírus de Dengue e a Europa

A primeira referência à doença de que há memória na Europa data de 1801, e surge pela mão da rainha de Espanha. Em cartas escritas a um dos seus ministros, a rainha Luísa refere, após um período de fortes chuvas no final de Maio, ter sido vítima de uma epidemia que assolava a região de Madrid, e que seria chamada de febre de Dengue⁴.

Apesar da descrição ser muito sugestiva da doença, a etiologia da febre que afectou a rainha espanhola há dois séculos atrás pode apenas ser presumida.

A segunda referência à doença na Europa surge em 1927 e 1928, altura em que se verificou uma nova epidemia de uma febre com elevada percentagem de manifestações hemorrágicas em território Europeu, mais concretamente na região de Atenas e do Pireu. Calcula-se que tenha atingido cerca de 650.000 cidadãos e provocado a morte de mais de 1000. Estudos serológicos retrospectivos permitiram demonstrar que se tratou de uma infecção pelo vírus de Dengue.⁶

Desde então todos os casos registados na Europa

correspondem, tal como o descrito, a casos importados.^{2,7-10} Pensa-se que o risco real de um viajante a áreas endémicas contrair a doença está provavelmente subvalorizado, em parte porque a febre de Dengue não é uma doença de declaração obrigatória, na maior parte dos países,² mas também dada a inespecificidade das queixas, aliada, em nosso entender, a um baixo índice de suspeita de diagnóstico por parte dos clínicos europeus.

Calcula-se que 8 a 19% de indivíduos recorram a assistência médica ao regressarem de zonas tropicais.¹¹ A percentagem de diagnósticos de Dengue realizada nestes doentes em que a febre é a queixa principal subiu de 2% em 1990 para 16% em estudos mais recentes.¹² A maioria das vezes a doença assume um curso benigno. No entanto, uma recompilação de 219 casos de Dengue importado envolvendo 14 países europeus, entre 2003 e 2005, mostrou uma elevada prevalência de manifestações clínicas graves, que atingiu os 11%.¹³

Da análise dos dados existentes conclui-se que a maioria dos doentes europeus que têm um diagnóstico de Dengue após uma viagem a área endêmica viajaram por turismo, sendo factor de risco a permanência mais prolongada e o local visitado, já que a maioria dos casos provém do sudeste asiático.² No entanto a América Latina (incluindo Brasil) tem ganho uma importância crescente, reflectindo um aumento de prevalência da doença naquela zona e, provavelmente, também uma alteração nos hábitos de turismo dos europeus.¹⁴

Um problema que tem sido alvo de debate desde há algum tempo diz respeito à possibilidade de disseminação do vector da doença e, conseqüentemente, do vírus, em áreas temperadas do globo. O vírus de Dengue é um arbovírus que tem como reservatório o homem e como principal vector o *Aedes aegyptius*. Este mosquito, que tem como reservatórios locais de água limpa mas estagnada, habita áreas tropicais e subtropicais do globo, numa distribuição que se confunde com a da febre de Dengue, sendo raramente encontrado fora destas áreas¹² (Fig. 1).

No entanto, outras espécies de mosquitos do género *Aedes* são capazes de funcionar como vectores da doença, nomeadamente o *Aedes albopictus*. Este mosquito é, a seguir ao *A. aegypti*, o vector mais capaz na disseminação do vírus de Dengue. A sua presença na Europa foi pela primeira vez descrita em 1979, na Albânia, e desde 1990 tem sido encontrado em várias

regiões da Itália e noutros países da bacia mediterrânica.¹⁵ Desde 1994 que Portugal é apontado como um país de risco.¹⁶ O impacto das alterações climáticas na possível disseminação do mosquito é tema de controversia e não existem conclusões claras, embora alguns autores admitam que a possam favorecer. Nesse caso seria de esperar também a disseminação das doenças virais por ele transmitidas,¹⁷ com introdução do vírus de Dengue em zonas previamente livres da doença.¹⁸ Se tal for o caso, o Dengue poder-se-à assumir, num futuro próximo, como uma nova doença na Europa.

Aspectos clínicos

Existem 4 serotipos conhecidos do vírus, cada um dos quais confere imunidade duradoura, podendo no entanto haver reinfeção por serotipos diferentes.¹⁹ No que diz respeito à clínica, a apresentação mais frequente é na forma de síndrome febril autolimitada designada por Febre de Dengue Clássica. No entanto, o espectro da doença vai desde a infecção assintomática até a um quadro de febre hemorrágica e choque, cuja mortalidade atinge os 50%.¹⁹

A Febre de Dengue Clássica caracteriza-se pelo início súbito de febre, frequentemente precedida de calafrio, cefaleia frontal e retroorbitária, prostração e dores musculoesqueléticas intensas (que levaram à designação de “febre quebra ossos”).²⁰ A febre dura 5 a 7 dias, embora possa recorrer, num padrão bimodal. Em cerca de 50% dos doentes surge no período de defervescência, um exantema macular ou maculopapular com aspecto confluyente, poupando pequenas áreas de pele, que desaparece após 2 a 4 dias, por vezes por um processo descamativo e pruriginoso.¹² Tal como se verificou com o nosso doente, nalguns casos podem surgir manifestações hemorrágicas minor, como petéquias, epistaxe, hematúria, metrorragias ou hemorragia gastrointestinal. Laboratorialmente é comum a ocorrência de trombocitopenia, leucopenia, elevação moderada das transaminases e da lactato desidrogenase e hiponatremia.^{12,19,20}

Em cerca de 2 a 3% dos casos a infecção pelo vírus de Dengue evolui para uma febre hemorrágica. O risco é maior em crianças e em indivíduos que sofrem infecção na presença de seroimunidade heteróloga. As características mais importantes da Febre de Dengue Hemorrágica são os fenómenos hemorrágicos e o aumento da permeabilidade capilar, que se manifesta por uma descida do hematócrito superior a 20% durante a fluidoterapia ou pela ocorrência de

QUADRO II

Critérios de diagnóstico de Febre Hemorrágica de Dengue segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)

Febre ou história de síndrome febril agudo, com 2 a 7 dias de duração, por vezes bifásico

Manifestações hemorrágicas
 Teste de torniquete positivo
 Petéquias, equimoses ou púrpura
 Hemorragia a partir de mucosas, locais de venopunção ou outros
 Hematemeses ou melenas

Trombocitopenia (<100.000 células/mm³)

Evidência de permeabilidade vascular aumentada, manifesta por pelo menos um de:
 Hematócrito $\geq 20\%$ do valor esperado para o sexo e idade
 Descida do hematócrito após fluidoterapia $\geq 20\%$
 Derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia

derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia²¹ (*Quadro II*). Se inicialmente o quadro é indistinguível da febre clássica, após o 4º e o 7º dia de doença surgem sinais precoces como cianose central, extremidades frias e suadas, agitação, dor abdominal e vômitos ou estabelecimento de hipotermia em substituição da febre.^{12,19} O número de plaquetas desce e surgem petéquias, equimoses espontâneas e hemorragias ao nível das mucosas, tubo digestivo e locais de venopunção.

É de notar que doentes que, tal como no caso apresentado, apresentam fenómenos hemorrágicos na ausência de aumento da permeabilidade vascular, não cumprem critérios de Febre Hemorrágica de Dengue. O teste do torniquete, apesar de incluído na definição da Organização Mundial de Saúde para febre hemorrágica, tem na verdade uma baixa sensibilidade. Consiste na insuflação da manga do esfigmomanómetro no braço durante 5 minutos a uma pressão intermédia entre a pressão sistólica e a diastólica. O teste é considerado positivo quando surgem na área mais de 20 petéquias por cada 2,5cm.^{2,12}

Esporadicamente, têm sido descritas complicações como encefalopatia, insuficiência hepática, miocardiopatia, síndrome de dificuldade respiratória do adulto e colecistite alitiásica.²²

A história da viagem é essencial ao considerar o diagnóstico. Uma febre com início a partir das duas semanas do regresso ou com duração superior a 10

dias exclui a possibilidade de Dengue.¹² O diagnóstico pode ser estabelecido por cultura do vírus, métodos de PCR ou, como no caso exposto, por serologia, em que uma subida superior a 4 no título de IgG confere um diagnóstico de certeza.¹⁹

O diagnóstico diferencial inclui malária, febre tifóide, leptospirose, vírus West Nile, sarampo, rubéola, seroconversão pelo vírus da imunodeficiência humana, Epstein Barr, riquetsioses, e outras doenças cuja fase inicial corresponde a uma síndrome febril inespecífica. Alguns dos achados laboratoriais podem, na fase inicial, apontar no sentido do Dengue, nomeadamente a presença de leucopenia, que habitualmente precede a trombocitopenia, e a elevação das transaminases.¹²

Os viajantes para áreas endémicas devem receber aconselhamento sobre o risco de transmissão. As medidas de protecção mais adequadas incluem o uso, durante o dia, de roupa protectora, repelente de insectos e insecticida, bem como o limitar a existência de recipientes que possam armazenar água ao ar livre. Porque o mosquito tem a sua maior actividade de manhã e durante o final da tarde, o uso de redes mosquiteiras nas camas durante a noite, preconizadas na profilaxia da malária, tem um interesse limitado. Dado a reinfeção ser um factor de risco para a forma hemorrágica devem evitar-se viagens repetidas para áreas de alta endemicidade de indivíduos que se sabem previamente infectados.¹²

Conclusão

Considerada até há alguns anos uma doença limitada aos países tropicais, a febre de Dengue parece afectar cada vez mais europeus, fazendo com que os médicos do velho continente devam estar cada vez mais preparados para reconhecer os sintomas e os sinais de gravidade, a fim de adequarem as suas medidas às necessidades destes doentes. ■

Bibliografia

1. WHO. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Fact sheet nº112. April 2002. <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs117/en/> (accessed in 26 Aug. 07)
2. Jelinek and all. Epidemiology and clinical features of imported Dengue fever in Europe: sentinel surveillance data from TopNetEurope. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 1047-1052.
3. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbi Reviews* 1998; 11(3): 480-496.
4. Rigau-Perz JG. The early use of break-bone fever (quebranta huesos 1771) and Dengue (1801) in Spanish. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(2):272-274.

5. Lifson A. Mosquitos, models and Dengue. *Lancet* 1996; 347: 1201-1202.
6. Halstead SB, Papaevangelou G. Transmission of dengue 1 and 2 viruses in Greece in 1928. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29 (4): 635-637.
7. Lindback H, Lindback J, Tegnell A, Janzon R, Vene S, Ekhdahl K. Dengue fever in travellers to the tropics, 1988 and 1999. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9(4): 438-442.
8. Stephenson I, Roper J, Fraser M, Nicholson K, Wiselka M. Dengue fever in febrile returning travellers to a UK regional infectious disease unit. *Travel Med Infect Dis* 2003; 1(2): 89-93.
9. Teichmann D, Gobels K, Niedrig M, Grobusch MP. Dengue virus infection in travellers returning to Berlin, Germany: clinical, laboratory, and diagnostic aspects. *Acta Trop* 2004; 90(1): 87-95.
10. Laferl H, Szell M, Bischof E, Wenish C. Imported Dengue fever in Austria 1990-2005 *Travel Med Infect Dis* 2006; 4(6): 319-323.
11. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illness in travels returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005; 12(6): 312-318.
12. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *NEJM* 2005; 353(9): 924-931.
13. Wichmann O et all. Severe Dengue virus infection in travellers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 2007; 195(8): 1089-1096.
14. Siqueira JB, Martelli C, Coelho G, Simplicio AC, Hatch D. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11(1): 48-53.
15. Knudsen AB, Romi R, Majori G. Occurrence and spread in Italy of *Aedes albopictus*, with implications for its introduction into other parts of Europe. *J Am Mosq Control Assoc* 1996 ; 12(2): 177-183.
16. Knudsen AB. Geographic spread of *Aedes albopictus* in Europe and the concern among public health authorities. *Europ J of Epidemiol* 1995; 11: 345-348.
17. Sanchez-Seco MP, Navarro JM. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(9): 560-568.
18. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Seneviratne SL, Fernando DJ. Dengue fever in travellers: a challenge for european physicians. *Eur J Intern Med* 2007; 18(3): 185-192.
19. Tsai TF. Flaviviruses (Yellow fever, Dengue, Dengue Hemorrhagic Fever, Japanese Encephalitis, St Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis) In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases. 5th edition. Philadelphia. Churchill Livingstone 2000: 1714-1736.
20. Vaughn DW, Green S. Dengue and dengue hemorrhagic fever. In: Strickland GT, ed. Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases: Philadelphia: Saunders 2000: 240-241.
21. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control 2nd edition. Geneva: World Health Organization. 1997 <http://www.who.int/crs/resources/publications/dengue/012-23.pdf> (accessed in 26 Aug. 07)
22. Rigau-Pérez J. Severe Dengue: the need for new case definitions. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 297-302.