

Avaliação do uso de corticoide no tratamento da dengue

Corticoid assessment in the treatment of dengue

Avelino José da Silva Freitas Júnior¹, Marise Maleck².

Como citar esse artigo. Júnior AJSF, Maleck M. Avaliação do uso de corticoide no tratamento da dengue. Revista Saúde. 2015 Jan./Jun.; 06 (1): 21-23.

Resumo

A Dengue é uma doença febril causada por quatro sorotipos de um vírus do gênero Flavivirus. Ocorre em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do planeta, atingindo cerca de 100 milhões de casos todos os anos. Sua apresentação clínica se divide em dengue clássica e dengue hemorrágica, sendo esta uma importante causa de óbitos. O uso de corticóide em seu tratamento é frequentemente estudado, tendo em vista seu efeito antiinflamatório e imunossupressor, o que agiria exatamente na fisiopatogenia da doença. O presente estudo revisou a literatura acerca dos reais benefícios em incluir essa droga no manejo da fase aguda da dengue. Ao término, concluiu-se a partir da literatura, que não houve melhora significativa quando do uso de corticóides, e que seu uso não deve ser rotineiro.

Palavras-chave: Dengue. Corticóides. Febre Hemorrágica.

Abstract

Dengue is a fever disease caused by four serotype Flavivirus gender. It occurs in almost all tropical and subtropical regions at the planet. Also, it reaches about 100 million new cases every year. Your clinical presentation is in two modes: Classic Dengue and Blood Dengue, being this second case the main cause of death in the patients. Corticoids treatment is frequently studied by your anti-inflammatory and immunosuppressive effect what act exactly in the Dengue's pathophysiology. The present research has reviewed the literature about the real benefits of including corticoids in the treatment of several stages from that disease. In the end, it was concluded from the literature, that it was not significant chances in the patient's condition and the use should not be frequently.

Keywords: Dengue. Corticoids. Fever Hemorrhagic.

Introdução

A dengue se caracteriza por ser uma doença febril, causada por um vírus do gênero Flavivirus, encontrado sob quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. No Brasil, os três primeiros sorotipos estão difundidos por todo o território, diferentemente do sorotipo DEN-4, que até então inexistente no país, teve em 2011 sua presença notificada em Manaus, capital do estado do Amazonas, indiciando ali um caráter de hiperendemicidade [Figueiredo 2012]. Esta doença é transmitida ao homem através do mosquito *Aedes aegypti* L. 1762, que é muito bem adaptado ao ambiente urbano. Estimativas da ONU apontam cerca de 100 milhões de casos anuais de dengue em todo o mundo, embora estudos afirmem que este número pode ser três vezes maior, e que desses, 20 milhões evoluam para o óbito, o que a torna a principal doença humana transmitida por um artrópode [Raghwani et al. 2011, Fonseca e Granato 2010, Sim 2013].

No Brasil, os números atingiram 700 mil casos por ano na última década, o que causa grande impacto sócio-econômico, principalmente por provocar incapacidade dos enfermos para o trabalho durante 2 a 10 dias, em média [Figueiredo 2012, Fonseca e Granato 2010].

Seu quadro clínico é múltiplo, sendo dividido sob duas formas principais: Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), e esta última relacionada à maioria dos casos de óbitos. Além disso, ambas podem ser provocadas por qualquer um dos sorotipos supracitados.

A forma clássica é de caráter benigno e deve ser confirmada através de exames laboratoriais (isolamento do vírus; detecção do antígeno ou RNA viral no soro ou tecido; ou a detecção de anticorpos específicos no soro do paciente), pois apresenta sinais e sintomas semelhantes a muitas outras viroses, entre eles: febre (em 99,2% dos casos), cefaléia (93,1%), artralgia (80,2%), mialgia (66,9%), anorexia (66,9%), astenia (63,9%), dor retro-

1. Universidade Severino Sombra, Centro de Ciências da Saúde, Medicina, Vassouras-RJ, Brasil.

2. Universidade Severino Sombra, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado Profissional em Ciências Ambientais, Vassouras-RJ, Brasil.

ocular (55,8%), vômitos (36,6%), exantema (25,7%), prurido (20,5%), náuseas (12,8%), diarreia (10,3%), sangramento nasal (2,7%), gosto amargo na boca (1,9%), linfadenomegalia (0,2%), parestesias em MMII (0,2%) e tosse (0,2%) [Gutiérrez-Álvarez et al. 2006, Fonseca e Granato 2010, Catão 2011].

A FHD ocorre em 0,25 a 0,5% desses doentes, se iniciando de forma semelhante à clássica [Deem 2006]. Ocorre entre 3 e 7 dias do início do quadro, quando passa a apresentar também sinais de extravasamento plasmático e/ou hemorrágicos, podendo levar a choque circulatório [Gutiérrez-Álvarez et al. 2006]. Estes achados podem ser visto tanto laboratorialmente, através da hemoconcentração e queda na contagem de plaquetas, quanto pelo exame físico do paciente, aos sinais de hipotensão arterial, hematêmese, melena e petéquias, entre outros. Esta forma está profundamente relacionada à resposta imune do hospedeiro e, embora relatada em infecções primárias, ocorre principalmente em infecções secundárias (reinfecção) por sorotipos diferentes [Deem 2006, Chau et al. 2008, Tam et al. 2012].

“A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a FHD em 4 graus, sendo os dois últimos (III e IV) classificados também como ‘Febre de Choque da Dengue’ (FCD): Grau I – Febre e sintomas inespecíficos somados à plaquetopenia e manifestações hemorrágicas mínimas (avaliado no ‘teste do laço’); Grau II – Sintomas contidos no grau I juntos a fenômenos hemorrágicos espontâneos; Grau III – Características do grau II associadas à insuficiência circulatória (pulso fraco e rápido, hipotensão, pele pegajosa, agitação); Grau IV – Choque circulatório em si, caracterizado por ausência de pulso e pressão arterial após o aparecimento dos sintomas anteriores” [Fonseca e Granato 2010, Catão 2011].

Em questão de tratamento, o principal problema se mostra no fato de ainda não haver desenvolvida qualquer terapia eficaz na prevenção ou atenuação das complicações da doença, permanecendo ainda a re-hidratação como o pilar principal do suporte ao doente [Rajapakse et al. 2012].

Há descrito na literatura grande relação entre a resposta imune do hospedeiro e as formas graves da dengue, embora os mecanismos específicos responsáveis pela disfunção microvascular, que resulta no extravasamento do plasma, ainda sejam pouco conhecidos [Gutiérrez-Álvarez et al. 2006, Fonseca e Granato 2010, Tam et al. 2012]. Certificando isso, há estudos que mostram que mais de 90% dos casos de Dengue hemorrágica ocorre em crianças menores de um ano, com infecção primária, filhos de mãe possuidora de anticorpos contra a doença e, principalmente, em indivíduos com infecções secundárias [Chau et al., 2008].

Estudos revelam que em casos de re-infecção por algum sorotipo distinto, os anticorpos preexistentes podem não neutralizá-lo, ou inclusive, em certos casos, amplificam a infecção por facilitarem a penetração do

vírus em macrófagos, através de receptores presentes nas imunoglobulinas [Fonseca e Granato 2010]. Acrescenta-se ainda que a forma grave se caracterize por intenso processo inflamatório endógeno, com observação de altos níveis de fator de necrose tumoral e interleucinas 8 e 6, entre outros, relacionados à fisiopatogenia do Choque da Dengue [Medin e Rothman 2006, Fonseca e Granato 2010].

Em vista desses fatos, estudos vêm avaliando a utilização de corticosteróides como drogas eficientes que atuem na real fisiopatogenia da forma grave da dengue.

Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os benefícios dos corticosteróides no tratamento na fase aguda da Dengue.

Material e Métodos

Por se tratar de uma revisão literária sobre a inclusão de corticosteróides no tratamento da Dengue, utilizou-se para o levantamento as bases de dados Medline e Lilacs, a partir das palavras-chave: Dengue and Treatment, Dengue and Corticosteroids, Dengue and Tratamiento, Dengue and Tratamento, Fisiopatogenia, Epidemiologia da dengue no Brasil e Dengue and Corticosteroides. O levantamento resultou em 23 artigos de maior interesse, e compreendidos entre 1993 a 2013.

Discussão

Os estudos do uso de corticóides na Dengue se iniciaram com Sumarmo et al. [1974 apud Gutiérrez-Álvarez 2006], quando realizaram um estudo randomizado não controlado, o qual foi inconclusivo por ter havido poucos participantes. Sumarmo et al. [1982 apud Gutiérrez-Álvarez 2006] realizaram novo estudo, de caráter duplo-cego, randomizado e estratificado por idade, observando, agora de forma significativa, nenhuma vantagem no uso de corticóides no tratamento da Dengue, sendo confirmado posteriormente por Tassniyom et al. ([1993 apud Gutiérrez-Álvarez 2006].

Os corticóides são hormônios produzidos nas glândulas supra-renais, junto aos mineralocorticóides. Enquanto estes têm efeito resumido no metabolismo corporal do sódio, os corticóides possuem diversas funções, sendo a de maior importância o efeito antiinflamatório e imunossupressor. Há inúmeros análogos sintéticos, sendo a dexametasona, a betametasona, a prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona os mais conhecidos [Lieberman et al. 2008]. Seu efeito decorre através de diversas ações, entre elas: parada do ciclo celular e apoptose, inibição da síntese, liberação e ação de citoquinas, tais como

IL-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa; IL-2, fatores estimulantes de colônias, como GM-CSF e quimiocinas e RANTES; moléculas de adesão, tais com E-selectina e, por fim, mediadores inflamatórios, como a bradicinina, a histamina e o óxido nítrico [Lieberman et al. 2008].

Gutiérrez-Álvarez (2006), em sua revisão, citou os estudos de Sumarmo et al. (1974) e Tassniyom et al. (1993), nos quais, utilizando critérios diagnósticos semelhantes aos da OMS, analisaram o uso de hidrocortisona e metilprednisolona respectivamente, de forma aleatória, estratificada por idade e de caráter duplo-cego, onde ambos não encontraram vantagem nesta terapia. Semelhante conclusão foi abordada por Martínez (2008) e Sumarmo et al. [1982 apud Gutiérrez-Álvarez 2006] demonstrando inexistência de evidência de diminuição no tempo de internação do doente, de redução das complicações graves ou mortalidade e/ou necessidade de transfusões sanguíneas, sendo ainda desaconselhada a utilização desses medicamentos para tais fins. Por outro lado, Rajapakse (2009) ressaltou a necessidade de novos estudos, já que grande parte das recomendações é baseada em pesquisas feitas em crianças e os protocolos de adultos são extrapolados destes resultados, sugerindo-se a necessidade de mais pesquisas sobre a gestão da dengue em adultos.

Tam et al. H., (2012) realizaram um estudo duplo-cego e aleatório com 225 pacientes divididos em três grupos, analisando o uso de prednisolona em baixas doses (0,5 mg/kg), altas doses (2,0 mg/kg) e, por último, um grupo controle em uso de placebo. Não diferindo dos estudos anteriores, nenhuma evidência benéfica foi vista no desfecho clínico da doença com a utilização de prednisolona. No entanto, o estudo relatou que não foi observado aumento da duração da viremia, outro fator importante e que era objeto de questionamento. O mesmo autor revelou uma tendência à hiperglicemia momentânea nos pacientes tratados com corticóides, principalmente nos que faziam uso de altas doses.

Por outro lado, um estudo apontou algum benefício no uso corticosteróides durante fase aguda da dengue. Srichaikul et al. (2011) avaliaram seu uso em pacientes classificados como grau II da dengue hemorrágica, concluindo que o uso contínuo de dexametasona, pode minimizar o tempo de febre e de internação hospitalar, embora tenha relatado que não houve benefícios sobre a trombocitopenia ou disfunção hepática.

Embora novos estudos sejam necessários, esta revisão relatou até a presente data que o uso de corticóides não mostrou benefícios significativos no tratamento da fase aguda da dengue, e que a sua utilização não deva ser incentivada em casos agudos da doença. Observou-se também a ausência de relatos sobre os efeitos adversos importantes, o que facilita novas pesquisas no futuro.

Referências

Catão, R. C. (2011). Dengue no Brasil: Abordagem Geográfica na Escala Nacional. Universidade Estadual Paulista.

Chau, T. N. B., Quyen, N. T. H., Thuy, T. T., Tuan, N. M., Hoang, D. M., Dung, N. T. P., Lien, L. B., Quy, N. T., Hieu, N. T., Hieu, L. T. M., Hieu, T. T., Hung, N. T., Farrar, J., Simmons, C. P. (2008) Dengue in Vietnamese Infants—Results of Infection-Enhancement Assays Correlate with Age-Related Disease Epidemiology, and Cellular Immune Responses Correlate with Disease Severity. Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Children's Hospital.

Deem, J. L. (2006). The who dengue classification and case definitions: time for a reassessment. International Vaccine Institute, Seoul. *Lancet*. 368: 170-73.

Figueiredo, L. T. M. (2012). Dengue in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45(3): 285.

FONSECA, B. A. L., GRANATO C. F. H. (2010). Dengue. FOCACCIA, R. Veronesi-Focaccia, Tratado de infectologia. Editora Atheneu, p. 397-410.

Gutiérrez-Álvarez, Á. M., Silva, N. M., Bazurto, M. C. V., Osorio, S. M. (2006). Tratamiento del dengue hemorrágico em La población pediátrica: una revisión sistemática. *Universidade Del Rosario, Bogotá, Colômbia. Rev. Cubana Med. Trop.* 58 (3): 212-8.

Lieberman, A. C., Druker, J., Refojo, D., Arzt, E. (2008). Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras. *Universidad de Buenos Aires*.

Martínez, R. A. (2008). Tratamiento Del dengue durante su etapa aguda: revisión sistemática de La literatura. *Universidad Industrial de Santander, Colombia*.

Medin, C. L., Rothman, A. L. (2006). Cell type-specific mechanisms of interleukin-8 induction by dengue virus and differential response to drug treatment. *University of Massachusetts Medical School, Worcester*.

Raghwani, J., Rambaut A., Holmes, E. C., Hang, V. T., Hien, T. T., Farrar, J., Wills, B., Lennon, N. J., Birren, B. W., Henn, M. R., Simmons, C.P. (2011). Endemic dengue associated with the co-circulation of multiple viral lineages and localized density-dependent transmission. *University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom*.

Rajapakse, S. (2009). Dengue Shock. *University Of Colombo, Sri Lanka*.
Rajapakse, S., Rodrigo, C., Rajapakse, A. (2012). Treatment of dengue fever. *University of Colombo, Sri Lanka*.

Sim, S. (2013). Global burden of dengue is triple current estimates, study says. [Acesso em 2013 Jul 11]. Disponível em: <http://www.asianscientist.com/health-medicine/global-burden-dengue-triple-current-estimates-study-2013/>.

Srichaikul, T., punyagupta, S., sorakhunpipitku, L., udomsuppayakul, U. (2011). Adjunctive corticosteroid therapy in 149 grade II (non-shock) adult DHF patients: an analysis during January 2008-February 2010. *Department of Medicine, Vichaiyut Hospital and Medical Center Bangkok, Thailand*.

Tam, D. T. H., Ngoc, T. V., Tien, N. T. H., Kieu, N. T. T., Thuy, T. T. T., Thanh, L. T. C., Tam, C. T., Truong, N. T., Dung, N. T., Qui, P. T., Hien, T. T., Farrar, J. J., Simmons, C. P., Wolbers, M., Wills, B. A. (2012). Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in vietnamese patients: A randomized, placebo-controlled trial. *University of Medicine and Pharmacy of Ho Chi Minh City*.

Tassniyom, S., vanawathana, S., chirawatkul, A., rojanasuphot, S. (1993). Failure of high-dose methylprednisolone in established dengue shock syndrome: a placebo-controlled, double-blind study. *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand*.