

## Complicações da Dengue em associação com doenças crônicas não transmissíveis

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.011-005>

### Wemerson de Moraes Queiroz

Discentes de Graduação em Enfermagem. Departamento de Enfermagem de Diamantina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

### Ana Luísa Batista Pimenta

Discentes de Graduação em Enfermagem. Departamento de Enfermagem de Diamantina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

### Ana Paula Goulart Reis

Discentes de Graduação em Enfermagem. Departamento de Enfermagem de Diamantina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

### Juliane Santos Duarte

Pós-Doutoranda em Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

### Vicente Costa Júnior

Enfermeiro. Coordenador do Projeto de inovação da Atenção Primária Qualifica Redes.

### Gabriela de Cássia Ribeiro

Doutora em Enfermagem. Docente Adjunta IV. Departamento de Enfermagem de Diamantina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

### Cíntia Maria Rodrigues

Doutora em Ciências. Docente Adjunta I. Departamento de Enfermagem de Diamantina, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Diamantina, Minas Gerais, Brasil.

## RESUMO

A dengue é uma doença viral que faz parte de um grupo denominado arboviroses. O vírus da dengue (DENV) é transmitido pelo vetor artrópode *Aedes Aegypti* prevalente no Brasil. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's) apresentam uma etiologia diversificada de origem não infecciosa com extensos períodos de latência, podendo adoecer e/ou incapacitar as funções do indivíduo portador para as atividades diárias da vida. A literatura tem debatido, ainda de forma inconclusiva, sobre a associação do agravamento dos indivíduos com dengue a pessoas com doenças crônicas pré-existentes, em destaque o diabetes *mellitus* e a obesidade. Para tanto, o objetivo deste capítulo de livro será analisar uma possível associação entre as DCNT's e as complicações da dengue, por meio de uma revisão da literatura. Os principais achados demonstram que a Diabetes *Mellitus* (DM) e a obesidade são as comorbidades mais intimamente associadas às complicações da dengue. Ambas de atuação metabólica, causam complicações micro e macrovasculares, maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, maior estresse oxidativo celular, com potencial de elevar o quadro clínico e sintomas dos pacientes classificados nos grupos A e B da dengue e/ou prolongar o tempo de hospitalização, daqueles dos grupos C e D, infectados pelo DENV. Em conclusão, constatou-se uma forte relação da dengue com a piora do quadro clínico de pacientes portadores de DM e obesidade, como doenças de base. No entanto, ressalta-se que este é um estudo de revisão da literatura, revisão sistemática com metanálise serão realizados, para inferir melhor essa hipótese, principalmente em países emergentes, subtropicais e endêmicos do DENV.

**Palavras-chave:** Dengue, DENV, Obesidade, Diabetes *Mellitus*, Dengue Grave.



## 1 INTRODUÇÃO

A Dengue é uma doença viral que faz parte de um grupo denominado arboviroses que são doenças virais transmitidas por artrópodes. O vírus da dengue (DENV) é transmitido pelo vetor artrópode *Aedes Aegypti* encontrado prevalente no Brasil. Até o presente momento sabe-se de quatro sorotipos circulantes do vírus, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, apresentando diferentes tipos de material genético e linhagem.<sup>1</sup>

Acredita-se que o transmissor tenha chegado no Brasil durante as grandes navegações, e a partir desse momento várias epidemias são registradas na história do país. O crescimento desordenado de cidades com condições precárias de saneamento básico e influência do clima são alguns dos precursores do aparecimento desse vetor nas áreas urbanas estando muito prevalente durante os meses mais chuvosos do ano.<sup>1</sup>

As Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT's) apresentam uma etiologia diversificada de origem não infecciosa com extensos períodos de latência, podendo agravar o quadro de saúde do indivíduo infectado. A literatura elenca alguns fatores de risco determinantes para o desenvolvimento das DCNT's, como: tabagismo, consumo de álcool, alimentação irregular e inatividade física. Arelado aos fatores independentes, para indivíduos que se infectarem pela dengue, destacam-se as cardiovasculares, diabetes *mellitus*, cânceres e doenças respiratórias crônicas. Além de serem prevalentes no Brasil, no ano de 2019, foram registrados cerca de 54,7% de óbitos vinculados a esse grupo de doenças.<sup>2,3</sup>

Mundialmente, pode-se observar o aumento da prevalência global das DCNT's, em concordância com o crescimento elevado dos casos de dengue, principalmente em países tropicais e subtropicais, onde o vírus é endêmico. Como é o caso do Brasil, onde a transição epidemiológica se dá de forma bastante específica, diante das iniquidades sociais e econômicas e características demográficas do país. Comumente, segundo as diretrizes da dengue da Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2024, os casos de dengue são classificados como sem sinais de alerta, com sinais de alerta e grave. Com isso, acredita-se que alguns fatores de riscos podem estar associados com o desenvolvimento da dengue grave, sendo eles: virológicos, contato prévio com o vírus, idosos, indivíduos imunossuprimidos e doenças coexistentes, como hipertensão e diabetes *mellitus*. Portanto, sugere-se, que complicações dos casos de dengue podem estar associadas às doenças crônicas pré-existentes.<sup>4,5,9</sup>

## 2 OBJETIVO

Analisar a associação das doenças crônicas não transmissíveis com as complicações da dengue, por meio de uma revisão da literatura.



### 3 METODOLOGIA

A revisão de literatura foi feita através da identificação e análise de artigos, teses e dissertações, sobre as relações entre as doenças crônicas e as complicações da dengue. Usando como referência as plataformas *Scielo*, *PubMed*, *Lilacs*, *Web Of Science*, com trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos 10 anos.

### 4 DESENVOLVIMENTO

A dengue é considerada um problema de saúde pública que acomete países emergentes, como o Brasil, principalmente, em localidades que não há acesso a saneamento básico adequado e regiões com crescimento urbano desordenado, paralelo a isso existe um crescimento das DCNT's em nível mundial. Correlacionando a gravidade da dengue às DCNT's, as quais, podem estar ligadas intimamente a maiores complicações de pacientes infectados com o DENV, podendo ser observado principalmente em indivíduos diabéticos ou obesos.<sup>1,2</sup>

A diabetes *mellitus* (DM) é descrita como um distúrbio metabólico que transcorre no organismo a partir da redução da atividade e/ou liberação da insulina, produzida pelo pâncreas. Existem 2 tipos de DM; o tipo 1 caracterizado por uma resposta autoimune, a qual afeta a produção do hormônio insulina, enquanto o tipo 2 é identificado como uma incapacidade de utilizar esse hormônio para garantir a regulação da homeostase da glicose no corpo. Sabe-se, que a DM está estreitamente relacionada a várias complicações, pois os altos níveis de glicose no sangue podem prejudicar órgãos e tecidos do indivíduo acometido. Esses agravos podem ser tanto microvasculares, como: nefropatias, doenças cardíacas, retinopatias e cegueira; quanto macrovasculares: problemas cardiovasculares, neurais, feridas crônicas, infecções e demência.<sup>6</sup>

A obesidade é caracterizada por um processo inflamatório crônico, lento e continuado de pequena intensidade, podendo levar a comprometimentos sistêmicos. Em 2022, de acordo com a OMS, existe uma estimativa de cerca de 1,9 bilhões de indivíduos adultos que vivem com excesso de peso, dentre estes, 650 milhões estão obesos. Destaca-se que o sedentarismo, inatividade física e alimentação irregular são as principais causas do aparecimento dessa doença.<sup>4</sup>

O tecido adiposo hiperplásico encontrado em indivíduos obesos é responsável por produzir diferentes citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) - 1, 6 e 10, podendo gerar um quadro de estresse oxidativo, síndrome metabólica, aterosclerose e até mesmo câncer. Ademais, esse tecido também é responsável pela origem de adipocinas, como: leptina, resistina e adiponectina. Observa-se em pacientes obesos a resistência à leptina, a qual atua no desenvolvimento das células B. Isso leva à ausência de desenvolvimento das células B de memória, à inibição da resposta das células T CD8<sup>+</sup> e à resposta comprometida das células T de memória, que são cruciais na resposta imune antiviral.<sup>4, 7, 10</sup>



Analisou-se que o aumento da gravidade da dengue pode estar relacionado principalmente com indivíduos portadores de alguma comorbidade. Um estudo realizado por Werneck et al. (2018), com o objetivo de identificar a mortalidade hospitalar em pacientes com dengue no Brasil, verificou cerca de 326.380 prontuários de pessoas hospitalizadas por dengue, entre 9 a 45 anos de idade, excluindo a população idosa, na qual pode haver uma alta prevalência de comorbidades. Do contingente de registros analisados foram descritos 971 óbitos. Esse estudo constatou que o risco de morrer por dengue em pessoas hospitalizadas é 11 vezes maior em indivíduos que têm comorbidades em relação aos que não possuem. O estudo ainda apresenta que o risco de morrer por dengue complicou-se ainda mais combinando a dengue hemorrágica e pacientes já portadores de alguma DCNT em comparação com pessoas que manifestaram sintomas leves da dengue. Dentre as DCNT's relatadas por esses autores destaca-se a diabetes *mellitus* como um fator de alta mortalidade de indivíduos infectados pelo DENV.<sup>8</sup>

No estudo de Werneck et al. (2018) foi utilizado o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) que reuniu mais de 281 mil casos de dengue, confirmando que a idade foi um fator associado à mortalidade e juntamente com extravasamento de plasma, hematúria, sangramento gastrointestinal e trombocitopenia. Nos sintomas supracitados a diabetes *mellitus* foi intimamente relacionada, corroborando para os casos fatais de dengue.<sup>8</sup>

Em um estudo de coorte de base populacional, realizado em 2021, com objetivo de avaliar os fatores de risco de comorbidades crônicas para resultados adversos de dengue, constatou-se que a diabetes *mellitus* está relacionada a casos de maiores complicações de dengue dentro de uma unidade terapia intensiva (UTI). Como resultado esse estudo apresenta que pacientes portadores de DCNT's pré-existent aumentam drasticamente a gravidade da dengue, prolongando o tempo de internação e necessitando de maiores cuidados dentro da UTI.<sup>5</sup>

Dentre as DCNT's, a obesidade também é um fator de gravidade da dengue. Um estudo realizado na Indonésia, correlacionando casos graves de dengue entre crianças obesas, constatou uma alta taxa de mortalidade em menores de 15 anos. O extravasamento de líquidos que ocorre na febre hemorrágica da dengue pode evoluir para uma perda de sangue elevada. Considerando o estado inflamatório crônico de baixo grau presente na obesidade, observa-se uma elevada síntese de interleucinas, como TNF, sendo um dos seus efeitos o aumento da permeabilidade vascular, como consequência, ocorre o aumento do extravasamento sanguíneo, podendo levar ao choque hipovolêmico. Como conclusão da análise o estudo apresenta que a obesidade está intimamente relacionada à gravidade da dengue devido a expressão de mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo branco.<sup>7</sup>

Essa relação foi evidenciada pelos Chiu et al. (2022) no qual analisaram a associação da obesidade e dengue grave em pacientes adultos hospitalizados, destacando-se que indivíduos obesos



infectados pelo DENV demonstraram maiores consequências (número maior de petequeia, dispneia e hepatite grave) em relação aos não obesos. Vale ressaltar que a pesquisa abordou possíveis mecanismos relacionados com o vazamento de plasma que explicariam a associação analisada, como a quebra da camada de glicocálix do endotélio, início da disfunção endotelial e diminuição do volume do óxido nítrico.<sup>4</sup>

A partir disso, o estudo sugere que a obesidade favorece a multiplicação do DENV, visto que, essa condição controla negativamente a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) possuindo papel regulador da AMPK. Semelhante ao DENV, contribuindo para a confecção do envelope viral. Ademais, é importante destacar, a função das citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela ampliação da permeabilidade endotelial, que é agravado pela doença crônica citada acima, dado que, aumenta a expressão destas citocinas (TNF e IL-6), ocasionando, assim, um vazamento expressivo de plasma. Somado a isso, registrou-se elevados níveis de proteína C reativa sérica conforme o aumento da gravidade da inflamação, causando uma redução na secreção de óxido nítrico e, conseqüentemente, um prejuízo da atividade vasomotora.<sup>4</sup>

## 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Em síntese, constatou-se, a partir da análise da literatura uma relevante associação entre as DCNTs e as complicações da dengue. A dengue é estabelecida como um problema de saúde pública em países emergentes como o Brasil, demonstrando um agravamento de suas manifestações clínicas em indivíduos com comorbidades crônicas, em destaque para a diabetes *mellitus* e a obesidade, podendo também elevar significativamente a taxa de mortalidade entre os infectados.

De acordo com evidências apresentadas é indicado que a presença de diabetes *mellitus*, caracterizada por distúrbios metabólicos e complicações micro e macrovasculares, eleva a gravidade da dengue e prolonga o tempo de hospitalização, necessitando de cuidados intensivos em alguns casos. A relação entre obesidade e dengue grave é igualmente preocupante, dado o estado inflamatório crônico induzido por essa enfermidade, propiciando um ambiente favorável para a replicação do DENV e o agravamento dos sintomas hemorrágicos.

É importante destacar a necessidade de estudos voltados para o assunto na população brasileira visto que, são escassas as pesquisas que discutem essa associação. A partir disso, é imprescindível a continuidade de pesquisas que respaldam essa associação de complicações da dengue em relação às DCNT's e que analisem outras comorbidades e reforcem a correlação entre os fatores agravantes. Por conseguinte, este grupo de pesquisa formado por pesquisadores da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) está desenvolvendo uma revisão sistemática robusta seguida de uma metanálise para verificação concreta desta associação.



## REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil 2011-2021[recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 72 p. – (Série B. Textos Básicos de Atenção à Saúde) (Série Pactos pela Saúde 2006; v. 8).

CHIU, Y. Y.; LIN, C. Y.; YU, L. S.; WANG, W. H.; HUANG, C. H.; CHEN, Y. H. The association of obesity and sangue severity in hospitalized adult patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 56, p. 267- 273, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.008>.

LIEN, C. E.; CHOU, Y. J.; SHEN, Y. J.; TSAI, T.; HUANG, N. A population-based cohort study on chronic comorbidity risk factors for adverse dengue outcomes. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 105, n.6, p. 1544-1551, 2021. DOI: 10.4269/ajtmh.21-0716.

PADHI, S.; NAYAK, A. K.; BEHERA, A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 131, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110708>

KURNIA, B.; SURYAWAN, I, E, B. The association between obesity and severity of dengue hemorrhagic fever in children ar wangaya general hospital. *Journal of Medical Sciences*. v. 7(15), p. 2444-2446, 2019. DOI:<https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.660m>.

WERNECK, G. L; MACIAS, A. E.; MASCARENAS, C.; COUDEVILLE, L.; MORLEY, D.; RECAMIER, V.; KURAS, M. G.; ROSAS, E. P.; BAURIN, N.; TOH, M. L. Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 113, n. 8, 2018. DOI: 10.1590/0074-02760180082.

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue - classificação de risco e manejo do paciente. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue\\_classificacao\\_risco\\_manejo\\_paciente.pdf/view](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue_classificacao_risco_manejo_paciente.pdf/view).

RODRIGUES, C. M.; SANTOS, J. D.; LUCENA, D. M.; COSTA, M. L. B.; FIGUEIREDO, V. G.; MENDES, B. F.; PEREIRA, L. V. C.; VIEIRA, E. R.; CÁRNIO, E. C. Revisão de literatura: COVID-19, obesidade e a interação sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Triunfo: Omnis Scientia*, v.1, 1.ed., p. 51-59, 2023. DOI: 10.47094/978-65-81609-96-2/52-59.