

Achados clínicos e laboratoriais em pacientes com dengue associados à hepatopatia:
uma revisão de literatura.

Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with liver disease: a
literature review.

¹Melissa Isabelle Leite da Silva. ²Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque.

¹ Acadêmica da Associação Caruaruense em Ensino Superior (FACULDADE ASCES),

² Professora Doutora da Associação Caruaruense em Ensino Superior (FACULDADE
ASCES).

RESUMO

O comprometimento do fígado na dengue está associado a uma maior gravidade da doença, sendo mais freqüente em pacientes que apresentam a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). O objetivo desse trabalho foi relatar os aspectos clínicos e laboratoriais da dengue associados à hepatopatia. Existe uma grande importância em se avaliar as características clínicas e laboratoriais em pacientes que tenham o vírus da dengue, principalmente com os sorotipos DEN-2 e DEN-3, pois o paciente pode desenvolver futuramente complicações hepáticas. Dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia e icterícia são as alterações clínicas mais frequentes evidenciadas em pacientes com quadro grave da dengue. Essas alterações hepáticas são consequências da agressão do vírus; da imunopatologia e da hepatotoxicidade, devido aos medicamentos utilizados no tratamento. Os marcadores bioquímicos que mais se encontram alterados, quando tem a presença de hepatopatias são: AST, ALT bilirrubinas, tempo de protrombina (PT) e creatina quinase (CK). Essas alterações vêm acompanhadas do diagnóstico laboratorial específico para a dengue, como: ELISA para pesquisa de anticorpos IgM e IgG para o vírus e isolamento viral. A Dengue pode apresentar aspectos clínicos e laboratoriais condizentes com comprometimento hepático e assim evoluir para um quadro mais grave da doença. Todavia, ainda há muito a compreender sobre as infecções pelo vírus da Dengue e suas cepas, principalmente as que estão relacionadas às hepatopatias.

Palavras-chave: Dengue, Hepatite viral, Dengue AND Hepatopatias, Dengue Hemorrágica, Disfunção Hepática AND Dengue.

INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose e proporciona um grave problema na saúde pública. O vírus é composto por RNA com filamento único e possui quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. A dengue pode se apresentar diferentes formas clínicas, como: Dengue clássica (DC); a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome de Choque da Dengue (SCD) (XAVIER *et al*, 2014; SOUZA *et al*, 2004).

A DC se inicia com aparecimento de febre alta, cefaléia, dor retro-orbitária, dores nas costas, podendo apresentar manchas vermelhas no corpo. A febre pode durar cinco dias e melhora gradativa dos sintomas em 10 dias. A reinfeção por cepas virais diferentes ou mesmo infecção por cepas mais virulentas, pode haver uma evolução para a FHD, que é uma forma mais grave da doença. Essa fase se caracteriza com a presença de colapso circulatório pressão arterial alterada, petéquias, púrpura, sangramento gengival, nasal, gastrointestinal, hematúria, metromorragia em mulheres (ARAÚJO *et al*, 2008. MONTENEGRO *et al*, 2006).

Os sorotipos DEN-2 e DEN-3 são caracterizados como os mais virulentos e estão associados a uma maior gravidade da doença. Esse comprometimento ocorre devido ao vírus ter uma capacidade de se multiplicar nas células Kupffer do fígado e nos hepatócitos, levando a um quadro hepático com icterícia. Essa manifestação clínica tem maior prevalência em pacientes com FHD e está correlacionada com os sorotipos DEN-2 e DEN-3. Além dos fenômenos clínicos, pacientes que apresentam hepatopatias apresentam alterações nos seguintes marcadores bioquímicos: aminotransferases (AST e ALT) 10 vezes acima do valor normal; alteração da bilirrubina; creatina kinase (CK) e tempo de protrombina (TP) (LING *et al*, 2007. NASCIMENTO *et al*, 2011).

Existe uma importância em se determinar os aspectos clínicos e laboratoriais do vírus da dengue associados ao comprometimento hepático, como a icterícia, dores abdominais, transaminases elevadas, pois determinados parâmetros podem contribuir para um diagnóstico preventivo da dengue hemorrágica ou choque da dengue.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão na literatura para verificar os aspectos clínicos e laboratoriais da dengue associados ao comprometimento hepático, Isto é, apontar as características imunológicas e bioquímicas da dengue associadas à agressão hepática e relacionar os sorotipos da dengue mais associados ao comprometimento hepático.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura narrativa nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Bireme, Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Academic, PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: Dengue, Hepatite viral, Dengue AND Hepatopatias, Hepatopatias, Dengue Hemorrágica, Disfunção Hepática AND Dengue.

Como critérios de inclusão foram utilizados os artigos em Português e Inglês disponibilizados em textos completos publicados no período de 1998 a 2014. Artigos que apresentassem a relação da dengue com hepatopatias, sintomas e alterações em exames laboratoriais; prevalências de FDH, CHD e seus sorotipos relacionados às hepatopatias. Foram excluídos artigos incompletos e que não apresentassem a relação da dengue com alterações hepáticas e artigos de revisão de literatura. .

A análise foi realizada considerando informações específicas de cada artigo relacionadas à autoria, ano de publicação, país, tipo de pesquisa, prevalência de dengues relacionadas às hepatopatias.

RESULTADOS

Um total de 33; 430; 206 e 120 artigos foram avaliados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Bireme; Scientific Eletronic Library Online (SCIELO); Google Academic e PubMed, respectivamente. A partir da aplicação de critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 3; 8; 2 e 1 nas quatro bases respectivamente, totalizando 14 estudos originais e distintos.

Os principais achados extraídos dos trabalhos identificados na busca de dados estão discriminados no quadro abaixo.

Quadro 1: Resultados das Pesquisas relacionadas aos aspectos clínicos e laboratoriais associados à hepatopatia na dengue em relação às características de cada trabalho.

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	ANO DE PUBLICAÇÃO	IDIOMA	RESULTADOS
Souza <i>et al.</i>	Pesquisa de campo	2004	Inglês	Foi verificado que tipo DEN-3 foi responsável pela epidemia no Rio de janeiro, em 2002. Na maioria dos pacientes verificaram-se as alterações das transaminases (AST e ALT), tendo relação com a hepatite aguda,

				desenvolvida pelo paciente.
Brasílico-de-Oliveira <i>et al.</i>	Relato de caso	2005	Inglês	Evidencia um caso de dengue causado pelo sorotipo DEN-3, que levou a alterações hepáticas, evoluindo para óbito.
Ling, Wilder & Leo	Relato de caso	2007	Inglês	Mostrou caso de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), que teve alterações na dosagem de enzimas hepáticas; evoluindo para hepatite fulminante.
Nasci-mento <i>et al.</i>	Pesquisa de campo	2011	Inglês	As alterações hepáticas pela dengue podem evoluir com quadros graves e potencialmente letais. Mostrando alterações nas tansaminases, AST prevalecendo sobre ALT.
Souza <i>et al.</i>	Relato de caso	2002	Inglês	Evidencia a relação da gravidade da dengue com as alterações hepáticas, a evolução de Síndrome do Choque da Dengue (SCD) Grau III para hepatite aguda.
Wahid <i>et al.</i>	Pesquisa de campo	2000	Inglês	O grau de insuficiência hepática pode estar relacionado com a gravidade da FHD. E comparando FHD com Dengue Clássica (DC), a presença de alterações hepáticas é maior na FHD do que em DC.
Uehara <i>et al.</i>	Pesquisa de Campo	2006	Português	Manifestações hepáticas foram descritas como não usuais na dengue e podem evoluir com quadros graves e potencialmente letais. AST e ALT mostraram-se alterados.
Real <i>et al.</i>	Pesquisa de Campo	2005	Inglês	Tanto na Dengue Clássica (DC), quanto na Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), pode aparecer alterações nas dosagens das enzimas hepáticas. Sugere-se que quando diagnosticada a dengue, deve ser realizado pesquisas em relação às alterações hepáticas.
Macêdo <i>et al.</i>	Pesquisa de Campo	2010	Português	Estudo realizado com crianças com dengue, confirmado com testes clínicos e laboratoriais. Mostrou a relação da DC, FHD e SCD com a elevação das transaminases (AST e ALT), onde também apresentaram alguma alteração na função hepática. Alertou a importância da avaliação hepática sistemática nos pacientes com DC e FHD.
Souza et al.	Pesquisa de Campo	2007	Inglês	Foi feita uma classificação do comprometimento hepático, de acordo com as alterações das enzimas hepáticas. Mostrando a importância das dosagens de enzimas hepáticas como marcadores da evolução da dengue e comprometimento hepático.
Oliveira <i>et al.</i>	Relato de Caso	2010	Português	A evolução da FHD para icterícia, mostrando importantes alterações de coagulação e a importância da dengue ser considerada no diagnóstico diferencial das icterícias febris agudas.
Montenegro <i>et al.</i>	Pesquisa de Campo	2006	Português	Evidencia a evolução dos casos de dengue, com FHD, chegando a evoluir para óbito. E a prevalência do sorotipo DEN-3 nos casos notificados.

Tristão-Sá <i>et al.</i>	Pesquisa de Campo	2012	Inglês	Evidencia alterações relevantes nos níveis de transaminases, que em alguns casos permaneceram elevados até o final do segundo mês. Homens apresentaram uma maior elevação dessas dosagens, quando comparadas com mulheres.
Serufo <i>et al.</i>	Artigo de Opinião	2000	Português	Mostra que há diferença no diagnóstico clínico e laboratorial da dengue, em relação às outras doenças bacterianas e virais.

DISCUSSÃO

Souza *et al.*(2004) avaliou que a gravidade da doença é devido ao envolvimento do fígado e que a maioria dos pacientes com dengue apresenta algum comprometimento hepático, resultando nas alterações das aminotransferases (AST e ALT), sendo significativas ou não. Quando há envolvimento do fígado, o paciente geralmente apresenta: dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, icterícia e aumento dos níveis de transaminases. As alterações hepáticas foram mais evidenciadas em estudos com pacientes infectados pelo vírus da dengue que evoluíram para Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) e Síndrome de Choque da Dengue (SCD) (BRASÍLICO-DE-OLIVEIRA *et al.* 2005; SOUZA *et al.* 2004; LING, WILDER-SMITH & LEO (2007).

A maioria dos casos de hepatomegalia está associada aos sorotipos DEN-2 (mais freqüente em caso de reinfecção) e DEN-3 (grande maioria, associado à FHD e óbitos). O fígado pode estar aumentando a atividade sérica de enzimas hepáticas. Isso faz com que os resultados laboratoriais dêem elevados nos seguintes marcadores: atividade de AST elevada, creatinoquinase (CK) elevada, assim como miogloblina e lipase, e tempo de protrombina. As alterações hepáticas estão associadas à infecção secundária (BRASÍLICO-DE-OLIVEIRA *et al.* 2005).

Ling, Wilder-Smith & Leo (2007) observaram que as afecções hepáticas causadas pela infecção da dengue podem evoluir para quadros mais graves, aumentando a morbi-mortalidade para a doença. Essas alterações hepáticas são conseqüências da agressão do vírus ou por hepatotoxicidade de medicamentos utilizados. A agressão do vírus ocorre devido à multiplicação/proliferação do vírus da dengue no tecido hepático, ou seja, nas células de Kupffer e hepatócitos. O prognóstico depende da idade e outras comorbidades concomitantes. Foi observado que as alterações hepáticas são mais comuns na FHD, com relatos de caso que indicam que a grave disfunção hepática (AST

e/ou ALT 10 vezes maior que o normal), foi visto em pacientes com FHD associada com tendência hemorrágica espontânea.

A elevação dos níveis de aminotransferases (AST e/ou ALT) pode estar diretamente ligado a evolução do quadro da dengue, em que o paciente se encontra. Na maioria dos casos, AST prevalece sobre ALT e suas dosagens são mais elevadas em casos de FHD, quando comparadas a DC. Isso é possível observar no estudo realizado por Tristão-Sá *et al.* (2012) que mostrou a partir de um estudo de campo, com 90 pacientes com dengue no Centro de referências da Dengue (CRD), na cidade de Campos dos Goytacazes, no estado do Rio de Janeiro, Brasil, de janeiro a julho de 2008, indivíduos com idades maior ou igual a 18 anos que apresentaram suspeita de dengue. Dos 90 pacientes com dengue, desses 30 fizeram o estudo para identificar qual o sorotipo causador da doença, desses 24 foram identificados com sorotipo DEN-3. A porcentagem de níveis AST e/ou ALT se elevou no decorrer da evolução da doença. Na análise de outras provas hepáticas, tais como PT, bilirrubina indireta e direta, não se observou alteração significativa, menos naqueles com forma grave. Na fase aguda foi observada uma plaquetopenia em pacientes que manifestaram alguma hemorragia; no entanto não houve correlação entre os níveis de plaquetas e tempo de sangramento. Observou-se também uma correlação positiva CK e AST na fase aguda, e no decorrer da doença (aumento da gravidade) observou-se relação positiva de CK e ALT. Também foi observado por Real *et al.* (2005) em um estudo com 62 pacientes com dengue, confirmado sorologicamente, onde esses tinham DC e FHD. Dos 62 indivíduos analisados, 72,5% apresentaram trombocitopenia grave (<50000 plaquetas \times mm^3) e 38,7% apresentaram icterícia e hepatomegalia. O aumento dos níveis de transaminases foi semelhante ao observado em casos de hepatites virais, ou seja, 5 vezes maior que o valor normal. Dos pacientes com DC, 36,8% apresentaram esse aumento e 74,4% com FHD. Em ambos os grupos, AST predominou, todavia no grupo com FHD as alterações das enzimas hepáticas foi maior que na da DC.

Souza *et al.* (2007) observou que o fígado é privado de oxigênio na dengue, ocasionando lesão do parênquima, traduzida pela liberação das aminotransferases, resultando em aumento dos níveis de sangue periférico. Em muitos casos, o alto nível de aminotransferases demonstra o grau de lesão hepatocelular, prolongando o curso clínico da doença, embora sem relação direta com o prognóstico.

Wahid *et al.* (2000) fez um estudo com 50 pacientes com dengue, confirmado sorologicamente, internado no Hospital Universiti Malaysia Kebangsaan. Desses, 25 pacientes tiveram DC e 25 tiveram a FHD grau I e II. A presença de hepatomegalia foi mais observada nos pacientes com FHD (15/25), do que nos que apresentavam DC (10/25). Essas diferenças também aconteceu nos exames histopatológicos do fígado realizados em ambos os tipos de pacientes com hepatomegalia, observando características de hepatite viral, nos casos com FHD. Portanto, a disfunção hepática foi observada com maior frequência em pacientes com FHD, mostrando assim, que a gravidade da doença influi diretamente no quadro de disfunção hepática.

A gravidade do caso de FHD pode ser influenciada pela: idade dos pacientes; diferenças de estirpes de dengue e virulência e variação no sistema imune do hospedeiro. Em relação aos aspectos imunológicos, foi observado uma diminuição significativa em células T, CD4, CD8 em FHD. E que esses valores ajudaram, de alguma forma, na diferenciação de FHD e DC, durante o quadro febril agudo. Nas dosagens de marcadores hepáticos, observou-se maior concentração de bilirrubina, ALT, ALP (fosfatase alcalina) em pacientes com FHD do que nos com DC, sugerindo que o sistema imunológico celular ativado pode ser envolvido no mecanismo de disfunção na FHD. Mesmo com a confirmação de que a ativação do linfócito T seja maior na FHD do que na DC, não houve correlação entre contagem do subconjunto do linfócito T com ALT e/ou ALP, entre casos de FHD (WAHID *et al.*, 2000). A contagem de linfócitos T e os níveis das enzimas do fígado não ocorrem simultaneamente, ou seja, a redução dos subgrupos de linfócitos T começa mais cedo, três dias após o início da febre, enquanto que os níveis de transaminases geralmente aumentam ao máximo dos níveis, nove dias após o início da febre e cai gradualmente no prazo de 2 semanas (WAHID *et al.*, 2000). NASCIMENTO *et al.* (2011) fez a mesma observação em um estudo de campo onde viu que o mecanismo de lesão do fígado também está relacionado com a exacerbação da resposta imune. As citocinas estão envolvidas nele como fator inibidor da migração de macrófagos (MIF), fator de necrose tumoral (TNF), células Natural Killer (NK), linfócitos B e macrófagos.

Os níveis de ALT são mais elevados na FHD grau III e IV, indicando que a gravidade está relacionada ao grau da FHD. Pacientes com FHD que apresentavam hemorragia espontânea leve tiveram uma elevação significativa nas taxas de ALT e

ALP, do que aqueles sem hemorragia. Sugere-se que pacientes com FHD que sangrou teve lesão hepatocelular mais grave (WAHID et al., 2000).

Uehara *et al.* (2006) realizou um estudo com 41 pessoas, onde 3 casos eram FHD grau I, 25 com FHD grau II, 12 com FHD grau 3 e 1 caso com FHD grau IV. Desses, 61 % apresentaram alterações de ALT, 80,5% de AST, 40% de GGT, 18% de fosfatase alcalina, 30,3% de proteína total (PT) e 48,4% de albumina sérica. Dos pacientes com AST e ALT alterados foi observado uma correlação com a sintomatologia, 46,3% apresentaram dor abdominal, desses 94,7% com elevação de AST e 68,4% com elevação de ALT; 90% apresentaram náuseas e vômitos, desses 81% com elevação de AST e 62,1% de ALT; 10,3% com hepatomegalia, desses 66,7% com elevação de AST e ALT não foi informado no prontuário. Em relação a sintomatologia com as alterações das enzimas hepáticas não foi visto uma grande associação, quando comparadas com pacientes que não apresentaram alterações das enzimas. Entre os sintomas investigados o que mais apresentou tendência a associar-se com o aumento de AST foi a dor abdominal.

A observação da associação entre a sintomatologia com alterações das aminotransferases (AST e ALT) também foi realizada por Macedo *et al.* (2010), onde 55 pacientes foram avaliados e desses 49 (89%) tiveram a DC, 4 (7,27%) a FHD e 1 (1,8%) a SCD. Foram verificadas as seguintes sintomatologias: 40% apresentaram dor abdominal; 40% náuseas e vômitos; 5,4% com hepatomegalia. Nos exames laboratoriais: 41,8% tiveram leucopenia; 49% plaquetopenia (na primeira avaliação), 50,9% (na segunda avaliação) e 27,2% (na terceira avaliação); 1,8% apresentaram alterações no valores do hematócrito; 9% aumento do ácido láctico; 23,6% alteração da fosfatase alcalina (desses 30,7% tiveram valores muito elevados). Das crianças que apresentaram vômito e náuseas 19 (86,36%) tiveram alterações de AST e 11 (50%) alterações de ALT. Das 22 com dor abdominal, 19 (86,36%) apresentaram alterações de AST e 11 (50%) de ALT. Dos 3% com hepatomegalia, todos tiveram alterações de AST e ALT. A análise da correlação entre forma clínica e as alterações das enzimas hepáticas demonstrou que 3 dos 4 pacientes com diagnóstico de FHD tiveram ALT elevados e todos tiveram AST elevada. Dos 49 com DC, 25 mostraram AST elevada e 16 com ALT.

Souza *et al.* (2002) afirmaram, após estudo de um relato de caso, que uma paciente com sorotipo DEN-3 conseguiu normalizar os níveis de aminotransferases, assim como houve remissão de hepatoesplenomegalia em 28 dias após o início da doença. O envolvimento hepático é caracterizado por hepatite aguda, com dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia, febre, coagulopatia, aumento dos níveis de aminotransferases e aumento de bilirrubinas. Essas manifestações ocorrem devido à resposta do hospedeiro ao agente, fato que determina alterações na perfusão de vários tecidos e órgãos vitais. Já o estudo feito por Montenegro *et al.* (2006) durante a epidemia de dengue em Recife-PE, em 2002, onde foram registrados mais de 35.597 pacientes com dengue, 76,3% foram infectados com o sorotipo DEN-3 e 14 evoluíram para óbito. Na maioria dos casos houve uma elevação das aminotransferases (AST e/ou ALT), todavia a maioria encontravam-se anictéricos. Dos 14 casos de óbito, somente 13 tiveram confirmação laboratorial. As transaminases mostraram-se elevadas cerca de 5 a 10 vezes maior que os valores normais. Esses dois estudos tiveram em comum, a presença do sorotipo DEN-3 e a elevação dos valores de AST e ALT, mas apenas no primeiro foi relatado a normalização dos valores em um determinado período da doença, isso pode estar diretamente ligado à gravidade do caso.

Oliveira *et al.* (2010) observou, em um relato de caso, o aumento significativo de aminotransferases (AST e ALT), o alargamento do coagulograma, o aparecimento da icterícia no 12º dia e aumento nos valores de bilirrubina direta. A elevação de AST, predominando sobre ALT, pode ser um grande indicativo de hepatite fulminante. Mesmo sendo raro, a resposta imunológica anormal do hospedeiro após a infecção, determina os quadros mais graves observados. Acredita-se que esse vírus possa se replicar em hepatócitos e células de Kupffer. Segundo Wahid *et al.* (2000) a ativação da subpopulação dos linfócitos pode influenciar nas complicações hepáticas na FHD/SCD, incluindo hepatite fulminante.

CONCLUSÃO

Poucas literaturas relatam as alterações de enzimas hepáticas nos casos de dengue. Há muito para se entender sobre o vírus da dengue e sua associação com hepatopatia. Diante deste estudo foi possível concluir que a gravidade da dengue pode estar diretamente ligada com o sorotipo, tendo em vista que a maioria dos casos

relatados foram do tipo DEN-3, que é o principal causador da febre hemorrágica da dengue (FHD) e o sorotipo mais comum em alterações hepáticas. O sorotipo DEN-2 apresenta discretas alterações nos valores de AST sobre ALT, mostrando a evolução do quadro de DC para FHD.

Devido ao fígado ser um importante local de replicação viral, ele se torna o principal envolvido em infecções virais da dengue, assim, o modo de lesão no fígado vai depender de como está a replicação viral nos hepatócitos ou da resposta imune do hospedeiro.

O envolvimento hepático na dengue, é percebido a partir dos valores das enzimas hepáticas. O aumento de AST e ALT encontram-se 5 vezes maior que os valores normais, na FHD e pode estar 10 vezes maior que os valores normais, em casos de hepatites fulminantes (esses casos são muito raros), estados muito graves que poderão chegar à óbito. As alterações no sistema imune também influenciam; os subconjuntos dos linfócitos T, quando ativados podem provocar os danos hepatocelular na FHD. A presença de hemorragia espontânea, pode ser útil para prever a extensão do dano hepatocelular observada na FHD.

Quando comparada as alterações hepáticas presentes na FHD e na DC, é possível observar que são mais presentes na FHD, por exemplo hepatomegalia e insuficiência hepática são mais comuns e mais severas em FHD em comparação com o que sugere que DC.

Diante dos quadros da evolução da dengue e comprometimento hepático, é de grande importância fazer os exames laboratoriais, como: a identificação do sorotipo causador da dengue, as dosagens bioquímicas e imunológicas. Em casos de hepatite aguda, causada pelo vírus da dengue, o diagnóstico diferencial deve incluir leptospirose, febre amarela, malária e hepatite A, B e C. Essas formas de acompanhamento devem ser ainda mais utilizadas em áreas endêmicas ou epidemiológicas. A partir do diagnóstico laboratorial é possível observar a evolução do quadro, principalmente, a partir das dosagens da aminotransferases e alterações no sistema imune.

Abstract

This article revisits the clinical and laboratory findings of dengue that indicate liver involvement, from 2000 - 2014. The involvement of the liver with dengue is correlated

with disease severity, being more frequent in patients with the Dengue Hemorrhagic Fever (DHF). According to studies it was observed that it is extremely important view clinical and laboratory findings in patients who have dengue virus, especially with DEN-2 and DEN-3 serotypes, which may eventually develop liver complications. Pain in the right upper quadrant, hepatomegaly and jaundice are the most frequent clinical changes evidenced in patients with severe dengue. These liver changes are consequences of the aggression of the virus; immunopathology and hepatotoxicity due to the drugs used in treatment. The biochemical markers which are more altered as has the presence of liver diseases include: AST, ALT, bilirubin, prothrombin time (PT) and creatine kinase (CK). These changes are accompanied specific laboratory diagnosis for dengue, such as ELISA for IgM and IgG antibodies for the virus and virus isolation. Dengue can present clinical and laboratory aspects consistent with hepatic impairment and thus develop into a more serious picture of the disease. However, there is still much to understand about the infection by Dengue virus and its strains, especially those related to liver diseases.

Keywords: Dengue, viral Hepatitis, Dengue AND Liver Diseases, Dengue Hemorrhagic, Hepatic Dysfunction AND Dengue.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, J. R.; FERREIRA, E. F.; ABREU, M. H. N. G. *Revisão sistemática sobre estudos de especialização da dengue no Brasil*. Ver. Bras. Epidemiol 2008; 11 (4): 696-708.

BRASÍLICO-DE-OLIVEIRA, C. A.; AGUIAR, G. R.; BALDANZA, M. S.; BARTH, O.M.; EYEER-SILVA, W. A.; PAES, M. V. *Pathologic study of a fatal case of dengue-3 virus infection in Rio de Janeiro, Brasil*. Braz J Infect Dis, vol9, n°4, Salvador, Aug. 2005.

DENGUE. Disponível em: <http://www.dengue.org.br/dengue.html>. Acesso em 18/11/2014 às 21:30.

LING, L. M.; WILDER-SMITH, A.; LEO Y.S. *Fulminant hepatitis in dengue haemorrhagic fever*. J Clin Virol 2007; 38: 265-268.

MACEDO, T. B.; SILVA, L. R.; SOARES, G.; BANDEIRA, A.C. A.; MENDONÇA, D. R.; BRANDÃO, C. J. F., SARDI, S. *Alterações na função hepática de pacientes pediátricos infectados pelo vírus da dengue em Salvador*. Rev. De Ciências Médicas e biológicas. 9 (3): 216 – 223. Nov. 2010.

MONTENEGRO, D.; LACERDA, H. R.; LIRA, T. M. B.; VASCONCELOS, P. G. *Aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia da dengue no Recife, PE, em 2002*. Ver. Soc. Med. Trop. Vol 39, nº1, Uberaba Jan./Feb. 20

NASCIMENTO, D.; CASTRO, A. R. C. M.; FROES, I. B.; BIGATON, G.; OLIVEIRA, E. C. L.; FABBRO, M. F. J. D.; CUNHA, R.V.; COSTA, I.P. *Clinical and laboratory findings in patients with dengue associated with hepatopathy*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Vol44, nº6, Nov./Dec. 2011.

OLIVEIRA, G. S. S.; NICODEMO, A. C.; CARVALHO, V. C.; ZAMBRINI, H.; SIQUEIRA, A. M.; AMATO, V. S.; MENDES-CORREA, M. C. *Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: relato de caso*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Vol. 43, nº3, Uberaba May/June 2010.

REAL, Y.; VALERO, N.; ESTÉVEZ, J.; REYES, I.; MALDONADO, M.; ESPINA, L. M.; ARIAS, J.; MELEÁN, E.; AÑEZ, G. *Hepatic alterations in patients with dengue*. Investigation Clinica, 2005, 46 (2): 169-178.

Secretaria de Vigilância em saúde, Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Dengue. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabeladengue2007.pdf.com>

SERUFO, J. C.; NOBRE, V.; RAYES, A.; MARCIAL, T. M.; LAMBERTUCCI, J. R. *Dengue: uma nova abordagem*. Ver. Soc. Bras. Med. Trop. Vol 33, nº5, Uberaba Sept./Oct. 2000.

SOUZA, L. J.; ALVES, J. G.; NOGUEIRA, R. M.; GICOVATE-NETO, C.; BASTOS, D. A.; SIQUEIRA, E. W., et al. *Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases*. Braz J Infect Dis, vol 8, nº2, Salvador, Apr 2004.

SOUZA, L.J. et al. *Hepatitis in Dengue shock syndrome*. Braz. J. Infect. Dis., Salvador, v.6, p.322-327, Dec. 2002.

SOUZA, L.J. et al. *The impact of Dengue on liver function as evaluated by aminotransferase level*. Braz. J. infect. Dis., Salvador, v. 11, n. 4, Aug. 2007.

TRISTÃO-SÁ, R.; KUBELKA, C. F.; ZANDONADE, E.; ZAGNE, S. M. O.; ROCHA, N. S. M.; ZAGNE, L. O.; ARAUJO, N. F.; et al. *Clinical and hepatic evolution in adult dengue patients a prospective two-month cohort study*. Rev Soc. Bras. Med. Trop. vol. 45, nº6, Uberaba, Nov./Dec. 2012.

UEHARA, P.M.; CUNHA, R.V.; PEREIRA, G.R.O.; OLIVEIRA, P.A. *Envolvimento hepático em pacientes com dengue hemorrágico: manifestação rara?* Ver. Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39 (6): 544-547, Nov-dez, 2006.

XAVIER, A. R.,; FREITAS M. S.; LAUREIRO, F. M.; BORGHI, D. P.; HANAANAN, S. *Manifestações clínicas na dengue: Diagnóstico Laboratorial*.JBM, vol 102, nº2, Março/Abril 2014.

WAHID S.F.S.A., SANUSI S., ZAWAWI S., et al. *A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue Fever*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2000;31(2):259-63.