

Formas de apresentação e evolução clínica dos óbitos por dengue em residentes no Município do Rio de Janeiro em 2012

Forms of clinical presentation and course of the deaths from dengue in the Municipality of Rio de Janeiro in 2012

Marina Baptista de Azevedo¹, Rosângela Monteiro¹, Luciana Freire de Carvalho¹, Carla Oliveira de Castro¹, Wálria Dias Machado Toschi¹, Patrícia Mendonça Ventura¹, Valéria Saraceni¹

Recebido da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro - Coordenação de Vigilância Epidemiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: A dengue tem importância mundial por sua morbidade e abrangência. O presente artigo teve como objetivo descrever as principais características dos óbitos por dengue, ocorridos no Município do Rio de Janeiro (MRJ), durante a epidemia de 2012. **MÉTODOS:** Foram descritos os 35 casos de óbitos por dengue ocorridos em 2012 neste município. As variáveis estudadas foram coletadas a partir das fichas de investigação de óbitos por dengue, padronizadas pelo Ministério da Saúde. **RESULTADOS:** Encontrou-se maior proporção de óbitos entre 50 e 59 e acima de 70 anos, presença de comorbidades em 77,8%, ligeiro predomínio do sexo masculino e da raça/cor preta. Principais achados hematológicos: leucopenia em 46,8%, leucocitose em 78,1%, hemoconcentração em 39,4% e plaquetopenia em 87,9%. Na parte bioquímica: aumento de amilase em 50%, gama GT em 92,8%, transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) em 95,2%, transaminase glutâmico pirúvica (TGP) em 80,9%, bilirrubinas em 69,2%, creatina-fosfoquinase (CPK) em 50% e lactato desidrogenase (LDH) em 100%. Derame cavitário foi descrito em 64,3% e espessamento de parede da vesícula biliar em 37,5%. Manifestações atípicas evidenciadas: neurológicas 8,6%, insuficiência hepática 11,4%, insuficiência renal 25,7% e sangramento 22,8%. **CONCLUSÃO:** O acompanhamento de exames laboratoriais e de imagem auxilia o

manejo clínico e a predição da gravidade da dengue. Este acompanhamento, juntamente com a estabilização das morbidades preexistentes, pode reduzir sua letalidade.

Descritores: Dengue/mortalidade; Dengue/diagnóstico; Dengue/complicações; Comorbidade; Letalidade

ABSTRACT

OBJECTIVES: Dengue has global significance for its morbidity and scope. This article aims to describe the main features of deaths due to dengue, during the dengue epidemic in Rio de Janeiro (MRJ) in 2012. **METHODS:** The 35 cases of obit by dengue occurred in 2012 in this municipality were described. The studied variables were collected from the records of investigation of obit by dengue, standardized by the Ministry of Health. **RESULTS:** Review of 35 deaths due to dengue that occurred in the city of Rio de Janeiro in 2012 showed a higher proportion between ages of 50 and 59 and also greater than 70 years old, the presence of comorbidities in 77.8% and a slight prevalence in male gender and in race/color black. Major hematologic findings were leukopenia (46.8%), leukocytosis (78.1%), hemoconcentration (39.4%) and thrombocytopenia (87.9%). Other lab abnormalities were amylase (50%), gamma GT (92.8%), aspartate aminotransferase (AST) (95.2%), serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT) alanine transferase (ALT) in 80.9%, bilirubin in 69.2%, creatine phosphokinase in 50% (5/10) and lactate dehydrogenase in 100%. Cavity effusions were described in 60% and thickened gallbladder in 37.5%. Atypical symptoms that were evident: neurological 8.6%, liver failure, 11.4%, kidney failure, 25.7% and bleeding 22.8%. **CONCLUSION:** Monitoring the levels of hematocrit, platelets, aminotransferases and imaging tests help the clinical management and prediction of severity of dengue and, along with the stabilization of preexisting comorbidities, may reduce its lethality.

Keywords: Dengue/mortality; Dengue/diagnosis; Dengue/complications; Comorbidity; Lethality

INTRODUÇÃO

A dengue configura-se importante problema de saúde pública, por seu potencial de endemicidade e grande impacto social por sua morbidade.

1. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Coordenação de Vigilância Epidemiológica. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 07/03/2014 – Data de aceite: 15/07/2014

Conflito de interesses: não há

Endereço para correspondência:

Marina Baptista de Azevedo
Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
Coordenação de Vigilância Epidemiológica
Rua Afonso Cavalcanti, 455 – Cidade Nova
CEP 20211-110 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: marinabapazevedo@gmail.com

Nº de aprovação no Comitê de Ética: 82/13

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

Apesar da baixa mortalidade, formas graves de apresentação têm sido descritas, motivando a Organização Mundial de Saúde a formalizar uma nova entidade: “Síndrome Abrangente da Dengue”, com descrição/classificação de manifestações menos usuais da doença⁽¹⁾.

Além do choque, principal causa de óbito, outras complicações podem ocorrer: alterações hepáticas desde aumento de aminotransferases, descrito em até 90% dos casos⁽²⁾, sem repercussão clínica, até falência hepática⁽³⁾; tireoidite⁽¹⁾; alterações neurológicas (mononeuropatias, neuropatia desmielinizante (inclusive paralisia diafragmática⁽⁴⁾), mielite transversa, poliradiculopatia (Síndrome de Guillain Barrè), encefalopatias, meningite⁽⁵⁾, hemorragia cerebral e hematoma sub-dural; alterações respiratórias (pneumonia, hemorragia pulmonar, derrame pleural).

Também têm sido descritas alterações cardiológicas (miocárdite, derrame pericárdico), renais (lesão renal aguda relacionada ao choque, hemólise ou rhabdomiólise, síndrome urêmica-hemolítica, glomerulonefrite, aumento de creatinina e proteinúria)⁽⁶⁾; ruptura esplênica⁽⁷⁾, colecistite alitiásica e pancreatite que pode levar a quadros graves⁽⁸⁾.

No Município do Rio de Janeiro, a dengue reemergiu na década de 80 e tornou-se endêmica desde então. Os 4 tipos virais foram identificados ao longo desse período e óbitos ocorrem, a despeito dos treinamentos realizados, nos vários níveis de atenção à saúde. O conhecimento dos fatores de risco (etnia, faixa etária, sexo, comorbidades⁽⁹⁾) e das suas formas graves de apresentação pode auxiliar os profissionais da assistência a reconhecerem precocemente os critérios de gravidade, qualificando a conduta terapêutica, para reduzir as evoluções fatais.

O presente artigo teve como objetivo descrever as principais características dos óbitos por dengue, ocorridos no Município do Rio de Janeiro (MRJ), durante a epidemia de 2012.

MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo, retrospectivo, com dados coletados em ficha própria, a partir das fichas de investigação de óbitos por dengue, padronizadas pelo Ministério da Saúde, preenchidas pelas equipes de Vigilância em Saúde, consolidadas e tabuladas em banco de dados específico (Epi-info versão 3.5.2). Principais variáveis: idade, sexo, raça/cor, comorbidades, uso prévio de medicamentos, intervalo entre início de sintomas, internação e óbito, sintomas, resultados de exames laboratoriais e de imagem e classificação final. Foram analisadas, para fim de validação da causa básica, as causas de óbito citadas na Declaração de óbito.

RESULTADOS

No ano de 2012 a taxa de incidência de dengue no MRJ foi de 2.070,8/100.000 habitantes, com taxa de letalidade geral de 0,027% e de 6,9% para as formas graves.

Foram avaliados todos os óbitos confirmados no período (n=35), após investigação e discussão pela Comissão de revisão de óbitos de dengue.

Dentre as características gerais dos óbitos não houve predomínio de gênero (51,4% do sexo masculino); a maior proporção de

casos ocorreu nas faixas etárias de 10 a 19 (22%) e 20 a 29 anos (20,6%) e a maior proporção de óbitos entre 50 a 59 (25,7%) e 70 anos ou mais (20%). Com relação à raça/cor 48,6% (n=17) eram brancos, 31,4% pardos (n=11), 20% pretos (n=7).

Foi relatada comorbidade e/ou presença de fatores de risco em 77,8% (n=21) dos casos com informação (n=27). A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi de 25,7% e de cardiopatia 20,0%. diabetes, neuropatia/epilepsia, doenças da tireóide, pneumopatia/ doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tabagismo, distúrbio psiquiátrico e obesidade, foram citados em 5,7% dos casos cada (n=2). Colagenose, alcoolismo, hepatopatia, nefropatia, anemia, acidente vascular-encefálico prévio, doença de Cushing, desnutrição, hiperplasia benigna de próstata e sinusite crônica acometiam 2,9% cada (n=1).

A média de tempo entre início de sintomas e internação foi de 3,8 dias (mediana 4) e entre início de sintomas e óbito foi de 6,7 dias (mediana 5).

Quanto aos exames laboratoriais foram avaliados: leucometria, hematócrito, plaquetometria, provas de função hepática e renal, amilase, creatina-fosfoquinase (CPK). Foram avaliados exames de imagem: ultrassonografia ou tomografia abdominal e radiografia de tórax, quando disponíveis.

Foram feitos hemogramas de 32 pacientes e em 1 paciente obteve-se apenas os valores de hematócrito e plaqueta, foi obtida contagem diferencial de 31 pacientes. Foi resgatado o menor e o maior valor de leucócitos por paciente (mínimo de 1.200 e máximo de 21.600). Dentre os menores valores 34,4% (11/32) tinham entre 2.000 e 4.000 e 12,5% (4/32) abaixo de 2.000, totalizando 46,9% com leucopenia; nenhum caso tinha menos de 1.000 leucócitos. Comparando os maiores valores de leucócitos, 81,2% (26/32) tinham contagem acima de 8.000, sendo 65,4% destes acima de 12.000. Houve desvio para esquerda em 61,3% (19/31), sendo descrita infecção bacteriana secundária em 19,3% (6/31).

Quanto à plaquetometria, 33,3% (11/33) tinham contagem de menos de 20.000, 36,4% (12/33) entre 20 e 50.000 plaquetas, 15,2% (5/33) entre 50.000 e 100.000, 3,0% (1/33) entre 100.000 e 150.000; 12,1% (4/33) não tinham alteração plaquetária.

Os valores de hematócrito (n=33) oscilaram de 30% a 62,2%. Para definir hemoconcentração, levou-se em conta faixa etária e sexo, havendo hemoconcentração em 39,4% (13/33). Segundo divisão por faixas, 42,4% (14/33) tinham valor de hematócrito até 40, 27,2% (9/33) entre 40 e 45, 12,1% (4/33) entre 45 a 50 e 15,1% (5/33) acima de 50.

Foi feita dosagem de bilirrubinas em 13 casos (37,1%), com resultado alterado em 61,5%; amilase foi dosada em 8 pacientes, alterada em 50,0%; CK foi realizada em 10 pacientes, alterada em 50,0%; Gama GT em 14 pacientes, alterada em 92,9%; lactato desidrogenase (LDH) em 3 pacientes, alterada em 100%.

Aminotransferases estavam aumentadas em 95,2% dos exames realizados (20/21) para transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e 80,9% (17/21) para transaminase glutâmico pirúvia (TGP). Dentre os pacientes com alteração, em 75% (n=15) os níveis eram menores de 500, 5,0% (n=1) entre 500 e 1000 e 20% (n=4) acima de 1000.

Exames de imagem foram realizados em 14 pacientes (40,0%), havendo derrame cavitário em 64,3% (n=9), dos seguintes tipos: pleural (n=4), pleural e pericárdico (n=1), ascite (n=3), pleural e ascite (n=1). A ultrassonografia abdominal foi feita em 8 pacientes (22,9%), mostrando espessamento da parede de vesícula biliar em 3 (37,5%).

Houve manifestações neurológicas em 3 pacientes: alteração de consciência nos 3; convulsão em 1; síndrome meníngea e hipotonia de membros inferiores em 1, sendo feita punção lombar neste último, que mostrou hiperproteínoorraquia, sem outras alterações.

Foi evidenciada insuficiência renal não existente anteriormente em 9 pacientes (25,7%) e sangramento em 8 (5 com hemorragia digestiva, 2 com hematuria e 1 com metrorragia).

O critério de confirmação foi laboratorial em 88,6% dos casos (n=31) e clínico epidemiológico em 11,4% (n=4). Dentre os exames específicos destacou-se IgM positiva em 62,9% dos casos (n=22), seguida de NS1 positivo em 45,7% (n=16) e PCR em 28,6% (n=10), todos com identificação de Den4. Não houve exame específico em líquido ou tecidos, apenas em soro/sangue.

A classificação final dos casos foi: Dengue com complicações em 65,7% dos casos (n=23), Síndrome de choque da dengue (SCD) em 25,7% (n=9) e Febre hemorrágica da dengue em 8,6% (n=3). Em 42,8% dos casos não constava dengue na Declaração de óbito, sendo feita mudança da causa básica após discussão e encerramento dos casos.

Utilizando a nova classificação de dengue adotada pelo Ministério da Saúde em 2013, 88,6% dos casos (n=31) seriam encerrados como dengue grave, 8,6% (n=3) como dengue com sinais de alarme e 1 caso não classificável por ter ocorrido em domicílio e não ter informações para encerramento.

DISCUSSÃO

A taxa de incidência de dengue no MRJ em 2012 caracterizou situação epidêmica, com taxa de letalidade geral baixa (0,027%), compatível com a doença, que se caracteriza por grande morbidade e baixa mortalidade. A taxa de letalidade das formas graves (6,9%) esteve acima daquela proposta pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS) (1%) e provavelmente se deve à subclassificação das formas graves, por dificuldade de informações sobre exames, seja por sua não realização ou por registro inadequado. A classificação de gravidade da dengue foi recentemente revista, para qualificar tanto o manejo clínico (2009), quanto o encerramento epidemiológico dos casos (2012), aproximando estas duas áreas e aumentando a sensibilidade para detecção de formas graves⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A proporção de gênero entre os óbitos foi equilibrada (51,4% sexo masculino), mas, considerando a proporção entre os casos (45,7% sexo masculino), a mortalidade foi ligeiramente maior entre homens, o que difere da descrição de outros autores, onde as mulheres apresentam maior risco de óbito⁽¹³⁾.

Divergindo de outros estudos, onde crianças e jovens apresentaram maior gravidade^(13,14), as maiores taxas de letalidade ocorreram entre idosos, demonstrando maior vulnerabilidade deste grupo, associada à presença de comorbidades (destacando-se hi-

perensão arterial sistêmica (HAS) e cardiopatias, reforçando a importância do manejo clínico de dengue, também nessas condições.

Com relação à raça/cor a relação percentual entre os óbitos e na distribuição da população foi de 48,6%/51,3% para brancos, 31,4%/36,7% para pardos e 20%/11,2% para pretos, mostrando maior risco de morte para a raça/cor preta. Essa análise foi limitada pela incompletude da informação raça/cor entre os casos notificados.

Os tempos médios para internação e óbito foram concordantes com o descrito na literatura^(13,14), reforçando a necessidade de maior atenção na transição da fase febril para a fase crítica (entre 4 a 7 dias da doença). Complicações hepáticas e neurológicas costumam ser um pouco mais tardias⁽²⁻⁴⁾, com o pico de alteração das aminotransferases no 9º dia de doença⁽¹⁵⁾.

Para os valores de leucócitos prevaleceu leucocitose em algum momento da evolução (81,2%), apesar de leucopenia ter sido observada em 46,9% dos exames realizados. A frequência de infecção bacteriana secundária (19,3%) foi inferior ao desvio para esquerda (61,3%) na diferencial leucocitária (percentual de formas de bastão), sugerindo que essas alterações ocorrem pela própria infecção viral, principalmente nas formas graves, como relatado por outros autores^(16,17). Assim, a ocorrência de leucocitose na suspeita de dengue, além de não permitir descartar este diagnóstico, sugere risco de agravamento. A plaquetopenia, classicamente relacionada à fase crítica da doença^(14,16-18) e observada em 87,9% dos casos (abaixo de 20.000 em um terço deles), demonstrou a importante ação dos mecanismos imunológicos desencadeados pela dengue na destruição das plaquetas⁽¹⁹⁾. A hemococoncentração não foi expressiva (39,4%), sendo a SCD identificada em 17,1%. Além das limitações inerentes à antiga classificação de dengue (utilizada em 2012), outras complicações, como disfunção hepática (aminotransferases acima de 1500 pela nova classificação – que ocorreu em 4 pacientes), alteração neurológica (em 3 pacientes) e sangramento digestivo (em 5 pacientes) podem ter contribuído para o desfecho letal.

Foi digno de nota a importante alteração de bilirrubinas (61,5%), CK (50,0%), Gama-GT (92,9%) e LDH (100%), porém como estes exames foram pouco realizados (37,1%, 28,5% e 8,5% respectivamente), as alterações podem estar relacionadas a manifestações clínicas sugestivas de comprometimento hepático e muscular.

A alta frequência de alteração de aminotransferases (95,2%) pode sugerir que esses exames foram realizados principalmente nos quadros sugestivos de lesão hepática. Alterações leves a moderadas de aminotransferases são vistas em 80 a 90% dos casos^(2,20), porém, alteração hepática importante, por ativação do fator de transcrição, levando à morte celular por apoptose, é descrita nos casos graves⁽²¹⁾. Em 4 casos (11,4%) foi evidenciada disfunção hepática com hepatite fulminante e óbito. O aumento das aminotransferases pode estar relacionado à gravidade e foi sugerido como um marcador precoce de gravidade da doença⁽¹⁵⁾.

A alta frequência de derrames cavitários (64,3%) encontrada está em concordância com outros relatos, porém o espessamento de parede da vesícula biliar (37,5%) foi menor que o descrito por outros autores; o uso de métodos de imagem tem sido sugerido para predição de formas graves, evidenciando tanto derrames

quanto alteração de vesícula biliar^(9,22,23). Esses achados devem reforçar a hipótese de dengue nos casos com dor abdominal severa (sinal de alarme), não estando indicada intervenção cirúrgica, uma vez que pode haver diagnóstico equivocado de colecistite alitiásica ou de abdômen agudo.

Manifestações neurológicas na dengue são extremamente variáveis (mono e polineuropatia, mielite transversa, encefalite, meningite entre outros)^(4,15) cuja frequência não está clara^(5,24). Encefalopatias e encefalites são as complicações mais frequentes, variando de 0,5 a 6,2%⁽²⁴⁾. Dentre os 3 casos com manifestações neurológicas deste estudo, apenas um realizou exame de líquido, com hiperproteinorraquia e celularidade normal⁽⁵⁾, sendo o paciente diagnosticado com polineuropatia. Um caso que apresentou convulsão e sonolência cursou também com falência hepática, que pode ter sido a causa das manifestações neurológicas (encefalopatia hepática).

Nos casos com insuficiência renal (25,7%) prevaleceu o diagnóstico final de SCD (n=5), sendo os outros casos encerrados como dengue com complicação (3 com falência hepática e 1 com disfunção cardiorrespiratória). O mecanismo de comprometimento renal provavelmente ocorreu por necrose tubular aguda, apesar de haver relatos de falência renal também por rabdomiólise e outros mecanismos⁽¹⁵⁾.

Fenômenos hemorrágicos não foram expressivos, predominando a hemorragia digestiva dentre os sangramentos, como referido por outros autores⁽¹³⁾.

Não houve evidência de dano cardíaco (miocardite, pericardite), comprometimento pulmonar, pancreático ou outras complicações mais raras.

A alta proporção de confirmação laboratorial destes casos foi possível por coleta de material durante internação ou *post-mortem*, recomendada e cobrada intensamente. Garantir material para diagnóstico etiológico de síndrome febril grave é mandatório.

CONCLUSÃO

A evitabilidade dos óbitos por dengue é amplamente descrita e indiscutível, principalmente naqueles que ocorrem diretamente por choque, apesar de percebermos que entre idosos a dengue vem descompensar de forma decisiva outras doenças pré-existentes. Diante do avanço mundial desta doença e até que esteja disponível a prevenção por imunização, o desafio é manter fóruns de educação permanente em seu manejo clínico, incluindo a busca da estabilidade de outras patologias e medicamentos utilizados previamente.

REFERÊNCIAS

- Assir MZ, Jawa A, Ahmed HI. Expanded dengue syndrome: subacute thyroiditis and intracerebral hemorrhage. *BMC Infect Dis.* 2012; 12:240.
- Bowman S, Salgado C, DeWaay DJ. Dengue fever presenting with hepatitis. *Am J Med Sci.* 2012;344(4):335-6.
- Sedhain A, Adhikari S, Regmi S, Chaudhari SK, Shah M, Shrestha B. Fulminant hepatic failure due to dengue. *Kathmandu Univ med J (KUMJ).* 2011;9(34):73-5.
- Ratnayake EC, Shivanthan C, Wijesiriwardena BC. Diaphragmatic paralysis: a rare consequence of dengue fever. *BMC Infect Dis.* 2012;12:46.
- Goswami RP, Mukherjee A, Biswas T, Karmakar PS, Ghosh A. Two cases of dengue meningitis: a rare first presentation. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(2):208-11.
- Lima EQ, Gorayeb FS, Zanon JR, Nogueira ML, Ramalho HJ, Burdman EA. Dengue haemorrhagic fever-induced acute kidney injury without hypotension, haemolysis or rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(11):3322-6.
- Bhaskar E, Moorthy S. Spontaneous splenic rupture in dengue fever with non-fatal outcome in an adult. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(4):369-72.
- Simadibrata, M. Acute pancreatitis in dengue hemorrhagic fever. *Acta Med Indones.* 2012;44(1):57-61.
- Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(5):e1641.
- Alexander N, Balmaseda A, Coelho IC, Dimaano E, Hien TT, Hung NT, et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four Southeast Asian and three Latin American countries. *Trop Med Int Health.* 2011;16(8):936-48.
- Barniol J, Gaczkowski R, Barbato E, Cunha RV, Salgado D, Martínez E, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):106.
- Bandyopadhyay S, Lum L, Kroeger A. Classifying dengue: a review of the difficulties in using the WHO case classification for dengue haemorrhagic fever. *Trop Med Int Health.* 2006;11(8):1238-55.
- Sam SS, Omar SF, Teoh BT, Abd-Jamil J, AbuBakar S. Review of dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(5):e2194.
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1423-32. Comment in: *N Engl J Med.* 2012; 367(2):180; author reply 181; *N Engl J Med.* 2012;367(2):180-1; author reply 181.
- Gulati S, Maheshwari A. Atypical manifestations of dengue. *Trop Med Int Health.* 2007;12(9):1087-95.
- Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr.* 2013;(2013):845876.
- Vita WP, Araujo NC, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2009;7(1):11-4.
- Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjörup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis.* 2007;(195):1089-96.
- Torres EM. Dengue. Tradução: Rogério Dias. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2005.
- Subramanian V, Shenoy S, Joseph AJ. Dengue hemorrhagic fever and fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci.* 2005;50(6):1146-7.
- Marianneau P, Cardona A, Edelman L, Deubel V, Desprès P. Dengue virus replication in human hepatoma cells activates NF-kappaB which in turn induces apoptotic cell death. *J Virol.* 1997;71(4):3244-9.
- Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998;28(1):1-4.
- Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(6):e2277.
- Murthy J. Neurological complications of dengue infection. *Neurol India.* 2010;58(4):581-4.