

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ALUNA: Natália Albuquerque Lucena de Figueiredo

Professora Orientadora: Ana Isabel Vieira Fernandes

**Fisiopatologia da Febre Hemorrágica da Dengue: uma reavaliação dos critérios
para diagnosticar extravasamento de plasma**

João Pessoa, 31 de Agosto de 2012

RESUMO

Objetivos: O presente estudo tem por objetivo associar as formas clínicas Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue com o tipo de infecção primária e secundária, assim como testar a associação entre Febre Hemorrágica da Dengue com seus critérios definidores de extravasamento de plasma. **Métodos:** Foram atendidos 770 pacientes com suspeita de dengue em dois hospitais de João Pessoa, capital da Paraíba, nordeste do Brasil, no período de março de 2009 a maio de 2011. Foram incluídos numa coorte prospectiva 554 com confirmação laboratorial de dengue. **Resultados:** Dos 554 pacientes com dengue, 285 (51,4%) eram do sexo feminino e 269 (48,6%) do sexo masculino. Quanto ao tipo de infecção, predominou a secundária, representando 73% (397) dos pacientes, observando-se associação estatisticamente significativa ($p < 0,01$) de Febre Hemorrágica da Dengue com infecção secundária. Dentre os pacientes classificados como Febre Hemorrágica da Dengue, 84,3% apresentaram extravasamento de plasma, que se mostrou um fator de risco (3,79) para essa classificação. Comparando-se as variáveis de extravasamento de plasma (Hematócrito, Albumina, Derrames Cavitários), a albumina mostrou-se a mais sensível (83,8%) em diagnosticar Febre Hemorrágica da Dengue, enquanto o hematócrito representou a menos sensível (15,7%). O ponto de corte para a elevação do hematócrito que se mostrou discriminatório entre Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue foi 10,4%, quando criada a curva ROC, com AUC de 0,733. Quando realizada uma reclassificação para testar novo ponto de corte para elevação do hematócrito observou-se um aumento de 4,7% no número de pacientes classificados com Febre Hemorrágica da Dengue. **Conclusão:** Este estudo aponta infecção secundária e extravasamento de plasma como importantes preditores de Febre Hemorrágica da Dengue. O ponto de corte do hematócrito utilizado atualmente de acordo com a classificação da Organização

Mundial de Saúde (2007) se apresenta pouco discriminatório entre Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue. Desse modo, sugerimos que se utilizem pontos de corte mais baixos para o hematócrito e que outros critérios sejam considerados, para a definição de extravasamento de plasma.

INTRODUÇÃO

Dengue é a mais importante das arboviroses em termos de morbidade e mortalidade, endêmica em países tropicais e subtropicais, causada pelo vírus da dengue (DENV), um flavivírus com quatro sorotipos distintos (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4).

Os primeiros relatos sobre uma epidemia provavelmente provocada por dengue datam do final do século XVIII, 1779 e 1780, ocorrida na Ásia, África e América do Norte. A primeira epidemia registrada de Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) ocorreu em Manila, Filipinas, entre 1953 e 1954, e foi decorrente da disfunção ecológica provocada pela Segunda Guerra Mundial no sudeste asiático e pacífico. Nos anos 70, a FHD já era uma importante causa de hospitalização e morte entre crianças dessa região asiática. A epidemia de dengue foi intensificada nos anos 80 e 90, e há agora um ressurgimento global da dengue e FHD, com expansão da distribuição geográfica de seus vetores e vírus, assim como o aparecimento da hiperendemicidade, circulação dos quatro sorotipos simultaneamente. [1]

Os fatores responsáveis pelo aumento da atividade da dengue são complexos e ainda não esclarecidos completamente, mas essa situação está intimamente relacionada com mudanças demográficas e sociais nos últimos 50 anos, carência de recursos para controle de seus vetores e deterioração dos Sistemas de Saúde [1].

No Brasil, o quadro epidemiológico atual da dengue caracteriza-se pela ampla distribuição do *Aedes aegypti*, seu principal vetor, em todas as regiões, com uma complexa dinâmica de dispersão do vírus, circulação simultânea de três sorotipos virais (DENV1, DENV2 e DENV3) e vulnerabilidade para a introdução do sorotipo DENV4 [2].

A primeira epidemia, documentada clínica e laboratorialmente, no Brasil ocorreu entre os anos de 1981 e 1982, em Boa Vista, Roraima, causada pelos sorotipos 1 e 4,

considerado o mais perigoso. Desde então, a dengue vem ocorrendo no país de forma continuada, intercalando-se com epidemias, geralmente associadas com a introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente ilesas. Na epidemia que ocorreu em 1986, identificou-se a circulação do sorotipo 1, inicialmente no estado do Rio de Janeiro, disseminando-se, a seguir, para outros seis estados até 1990. Nesse mesmo ano foi identificada a circulação do sorotipo 2, e, em 2000, do sorotipo 3, ambas também no Rio de Janeiro [2] [3].

Em 2004, 23 dos 27 estados do país já apresentavam a circulação simultânea dos sorotipos DENV1, DENV2 e DENV3. A partir de 2006, alguns estados apresentaram a recirculação do sorotipo 2 após alguns anos de predomínio do sorotipo 3. Esse cenário levou a um aumento no número de formas graves e de hospitalizações em crianças, principalmente no Nordeste do país [2].

A dengue hoje representa um problema de saúde pública mundial. Mais de um terço da população global vive em áreas infestadas com seu vetor, cerca de 50 a 100 milhões de pessoas são infectadas todo ano, e, eventualmente, mais de 500 mil pessoas são hospitalizadas devido a essa enfermidade [4] [5].

A infecção da dengue resulta em um amplo espectro de apresentações clínicas, que podem variar de formas inaparentes até quadros hemorrágicos graves, podendo evoluir para o óbito.

As formas clínicas da dengue originam duas síndromes bem definidas: Dengue Clássica (DC) é uma síndrome febril aguda, que se apresenta com cefaleia, mialgia, artralgia, exantema e leucopenia. Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) /Síndrome do Choque da Dengue (SCD) são as formas mais graves da doença, se apresentam quando a febre cede, e o fator determinante é o extravasamento plasmático, que pode ser expresso por meio da hemoconcentração, hipoalbuminemia e ou derrames cavitários [6].

A patogênese da dengue ainda é um assunto controverso. Duas teorias, não mutuamente exclusivas, são frequentemente citadas para explicar a patogênese da FHD/SCD. Uma hipótese sugere que o vírus da dengue sofre variações genéticas como resultado de seleção natural, e algumas cepas adquirem um potencial epidêmico maior, replicação viral mais acelerada e maior virulência [1].

A teoria mais aceita é conhecida como a teoria da imunoamplificação da infecção dependente de anticorpos pré-existentes ou ADE (*Antibody Dependent Enhancement*). Essa hipótese foi formulada por Halstead, a partir de um estudo em Bangkok nos anos 60, que observou que mais de 85% dos pacientes com FHD apresentavam altos níveis de anticorpos heterólogos (contra um diferente sorotipo do vírus), provavelmente decorrentes de uma infecção prévia [4].

Segundo a teoria ADE, anticorpos pré-existentes contra uma infecção primária de dengue, sorologicamente distinta, promovem uma reação cruzada com o vírus da infecção secundária, amplificando-a. Vírus e anticorpos heterólogos não neutralizantes formam imunocomplexos, que são reconhecidos por receptores Fc das imunoglobulinas e internalizados por leucócitos, principalmente macrófagos. O vírus não neutralizado passa a se replicar em grande escala dentro dessas células, aumentando a viremia e estimulando a produção de mediadores vasoativos, responsáveis pelo aumento na permeabilidade vascular [1] [4].

Há uma tendência crescente em atribuir a evolução para FHD à resposta imune das células T. Uma situação análoga à *original antigenic sin* tem sido observada para as células T. Durante a infecção secundária pelo vírus da dengue, a expansão de células T de memória pré-existentes de baixa afinidade toma o lugar de células T específicas para o novo sorotipo [5].

A partir da correlação da gravidade da doença com marcadores imunológicos, alguns pesquisadores também sugerem que a resposta imune aos componentes do vírus da dengue pode levar a processos autoimunes que resultam em FHD/SCD. Anticorpos anti-DENV-NS1 promoveriam reação cruzada contra plaquetas e células endoteliais [5].

De acordo com a noção atual de ultrafiltração microvascular, a permeabilidade intrínseca é regulada tanto pelo glicocálice da superfície endotelial como pelas células endoteliais. Dados sugerem que na infecção da dengue ocorre uma disfunção na camada de glicocálice. Proteínas, principalmente albumina, são perdidas, o que é consistente com uma mudança nas características de filtração do glicocálice. O vírus da dengue é conhecido por aderir ao sulfato de heparina, um elemento essencial da estrutura do glicocálice [5] [7].

A alteração fisiopatológica primária na FHD/SCD é o aumento agudo da permeabilidade vascular, que leva ao extravasamento de plasma para o espaço extracelular. [1] Apesar do extravasamento de plasma ser a principal causa de mortalidade e morbidade em pacientes com FHD, não há uma avaliação detalhada do curso natural deste processo [8].

O choque na dengue pode ocorrer subitamente em pacientes hígidos, e é acompanhado, inicialmente, de aumento na resistência vascular periférica e aumento na pressão diastólica. Essas sutilezas tem dificultado o pronto diagnóstico das formas graves da dengue, principalmente quando se aplica a classificação da OMS. Tais problemas podem ser evitados com análise mais minuciosa dos preditores de extravasamento de plasma [5].

O critério de evidência de extravasamento mais referido é a medida do hematócrito, provavelmente por ter sido o mais divulgado nas publicações dos países do sudeste asiático, onde é possível realizar microhematócrito nas alas de tratamento por

profissionais do próprio setor. Nas Américas, a determinação do hematócrito requer venopunção e processamento nos laboratórios centrais, o que atrasa os resultados e dificulta a sua repetição [9].

Apesar da análise do hematócrito ser rotineiramente usada como um sinal de extravasamento de plasma, muitos médicos têm dificuldade em interpretar esse exame laboratorial: (1) como os valores de hematócrito não são determinados em intervalos frequentes durante o curso da doença, o valor registrado mais alto pode não exceder 20% do valor de base, (2) uma vez que os valores de base do hematócrito dos pacientes raramente estão disponíveis, são utilizados arbitrariamente como referência os valores normais da população [8] [10].

O presente estudo tem por objetivo associar as formas clínicas DC e FHD com o tipo de infecção primária e secundária, assim como testar a associação entre FHD com seus critérios definidores de extravasamento de plasma. Para isso avaliou-se a correlação entre DC e FHD com a presença de extravasamento de plasma, foram comparadas as variáveis de extravasamento de plasma (albumina, hematócrito e derrame cavitário) quanto a seus potenciais em definir o diagnóstico de FHD, e foi testado novo ponto de corte para a elevação do hematócrito na definição de FHD.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram atendidos 770 pacientes com suspeita clínica de dengue, no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba e no Hospital da Unimed João Pessoa, localizados em João Pessoa, capital da Paraíba, nordeste do Brasil, com idades entre 3 meses até 92 anos. Foram incluídos numa coorte prospectiva 554 indivíduos com diagnóstico confirmado de infecção por dengue através de testes sorológicos (IgM e IgG), detecção do RNA viral (RT-PCR) e/ou do Antígeno Não Estrutural 1 (Ag-NS1), no período de março de 2009 a maio de 2011.

Os participantes da pesquisa (ou seu representante legal) assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e, em seguida, foram submetidos a um protocolo envolvendo um questionário com informações demográficas, sinais e sintomas, exames laboratoriais (hemograma, albumina), UN de tórax e abdome, exames confirmatórios: Ag NS1, RT-PCR, Mc-Elisa.

Os exames laboratoriais foram realizados na admissão do paciente e repetidos em torno do 5º, 7º e 10º dias e, quando necessário, realizados diariamente. As técnicas utilizadas para a realização dos exames laboratoriais foram automatizadas para o hemograma e por técnica enzimática automatizada (COBAS-MIRA) usando reagentes da Biosystem (Espanha).

Duas ou mais amostras de sangue foram coletadas, a primeira no dia do atendimento médico e as demais entre o 8º e o 21º dias após o início dos sintomas. A amostra de sangue foi coletada em tubos Vacutainer®, 5 a 10 ml de sangue, separadas por centrifugação a 1,600 X g por 10 minutos e o soro estocado em criotubos (1 mL por tubo) à -80°C e -20°C para RT-PCR e sorologia, respectivamente, até a realização dos testes.

A técnica da reação em cadeia de polimerase precedida pela transcriptase reversa (RT-PCR), a detecção do Antígeno NS1 e testes sorológicos foram realizados nas amostras da fase aguda da doença, coletadas até o sexto dia. As amostras da fase de convalescência foram destinadas apenas à sorologia para detecção dos anticorpos IgM e IgG específicos para o vírus dengue.

Para detecção de anticorpos da classe IgM específicos para os vírus dengue, foi realizada a técnica imunoenzimática (ELISA) de captura de IgM com o kit comercial da PANBIO (PanBio, Pty., Ltd., Brisbane, Australia). Para detecção de IgG anti-dengue,

foi utilizado o kit ELISA IgG anti-dengue PANBIO (PanBio, Pty., Ltd., Brisbane, Australia); os ensaios foram realizados de acordo com a recomendação do fabricante.

A caracterização do tipo de resposta imune à infecção pelo vírus da dengue foi feita baseada na cinética dos anticorpos das classes IgM e IgG. A classificação da infecção em primária ou secundária foi realizada de acordo com os seguintes critérios:

1) Infecção Primária foi definida pela ausência de anticorpos IgG anti-dengue na amostra de soro coletada durante a fase aguda da doença, enquanto anticorpos IgM anti-dengue estavam presentes e/ou RT-PCR positiva. Na segunda amostra coletada na fase convalescente, anticorpos IgG eram detectados assim como IgM, sendo observada conversão sorológica.

2) Infecção secundária foi definida pela detecção de anticorpos IgG anti-dengue na amostra de soro coletada na fase aguda da doença e ausência de IgM anti-dengue, associada (ou não) com presença do antígeno NS1 e/ou RT-PCR positivos. Na amostra de soro coletada na fase convalescente, eram detectados anticorpos IgM específicos. Em alguns pacientes anticorpos IgM estavam presentes, porém em níveis inferiores aos IgG, duas vezes ou mais, sendo utilizados os critérios de um classificador para definir o tipo de infecção [11].

Para análise do RNA viral foi utilizado o QIAmp Viral Mini Kit (QIAGEN, Inc., Valencia, CA, EUA), seguindo o protocolo recomendado pelo fabricante. Para a detecção do RNA viral e identificação do vírus através da técnica RT-PCR foi utilizado o protocolo descrito por Lanciotti *et al.*[12]. Os produtos da RT-PCR (cDNA) foram visualizados através da eletroforese em gel de agarose a 2%, com brometo de etídio e digitalizados. Controles negativo e positivo foram incluídos em todas as etapas.

Para a detecção do Ag-NS1, presente na fase aguda da infecção, foi utilizado o teste PlateliaTM Dengue NS1-AG (Bio-Rad Laboratories) e, em alguns casos, o teste

rápido imunocromatográfico Dengue NS1 Ag STRIP (Bio-Rad Laboratories). Os ensaios foram executados e interpretados conforme determinado pelo fabricante.

Os dados foram digitados em um formulário criado no Epiinfo versão 6.0 e transferidos para o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) – versão 13.0. As variáveis estudadas foram mensuradas nos níveis das escalas: nominal, ordinal e intervalar. Inicialmente, efetuou-se a codificação das variáveis pertinentes, e procedeu-se à consistência dos dados. A seguir, para o levantamento do perfil sócio-demográfico dos pacientes em relação às variáveis do estudo, procedeu-se à análise estatística através da construção de tabelas de frequências simples e tabelas de frequências conjuntas (cruzamentos de variáveis) e medidas descritivas pertinentes à variável demográfica Idade dos pacientes.

A análise estatística foi executada com uso do software estatístico SPSS – versão 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Teste de Associação de Qui-Quadrado foi aplicado entre as variáveis categóricas para tabelas contingência $I \times c$. Cálculo do Risco Relativo (RR) e correspondente IC95%(RR), em tabela de contingência 2×2 , foi determinado e, por último, obteve-se descrição da Curva ROC e sua área discriminatória correspondente, para determinada variável de interesse no presente estudo. Na aplicação dos testes foram considerados níveis de significância de teste 5% ou 1%, sendo tomada uma significância p-valor $< 0,05$ como resultado estatisticamente significativo e p-valor $< 0,01$ fortemente significativo.

Os casos foram categorizados, de acordo com a classificação tradicional da OMS (Organização Mundial de Saúde) de 1997, em Dengue Clássica (DC) e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) com ou sem Síndrome do Choque da Dengue (SCD).

Segundo a definição de caso da OMS de 1997, mantida no Brasil pelo Ministério da Saúde no último protocolo de 2012, a classificação de DC requer a presença de febre e,

pelo menos, dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, exantema, sangramentos e leucopenia. Para classificar como FHD é necessária a presença de todos os seguintes critérios: febre nos últimos sete dias, contagem de plaquetas ≤ 100.000 cél/ml, sangramento e extravasamento de plasma. O paciente é classificado com SCD quando apresenta sinais de choque ou falência circulatória com taquicardia, pressão de pulso < 20 mmHg ou pressão sistólica < 90 mmHg [13].

Atendendo às exigências da Resolução 196/96 (Brasil 1996), o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley (UFPB), sob o número de protocolo 032/09.

RESULTADOS

Dos 554 pacientes com dengue, 285 (51,4%) eram do sexo feminino e 269 (48,6%) do sexo masculino. A idade variou de 3 meses a 92 anos, com 228 (41,1%) pacientes menores de 17 anos (Tabela 1).

Quanto ao tipo de infecção, predominou a secundária, representando 73% (397) dos pacientes. Segundo a classificação tradicional da OMS (1997), 285 (52,4%) pacientes foram definidos como DC e 259 (47,6%) como FHD (Tabela 2).

Analisando a relação entre o tipo de infecção e a classificação FHD, observou-se associação estatisticamente significativa ($p < 0,01$) de FHD com infecção secundária. O risco de um paciente com infecção secundária desenvolver FHD é 2,15 vezes maior do que se estivesse apresentado infecção primária (Tabela 2).

Dentre os pacientes classificados como FHD, 84,3% apresentaram extravasamento de plasma. Em relação à presença de extravasamento de plasma, verificou-se uma relação estatisticamente significativa ($p < 0,01$) entre FHD e a ocorrência de extravasamento. O risco de um paciente que apresenta extravasamento de plasma

desenvolver FHD é 3,79 vezes maior do que o de um paciente sem extravasamento (Tabela 3).

Comparando-se as variáveis de extravasamento de plasma (Hematócrito, Albumina, Derrames Cavitários) quanto a seus potenciais em definir o diagnóstico de FHD, a Albumina mostrou-se a mais sensível com 83,8% dos pacientes com FHD apresentando valores de albumina que classificam FHD. Em oposição, encontra-se o hematócrito, que representou a variável menos sensível, classificando apenas 15,7% dos pacientes com FHD. Todas as três variáveis apresentaram relação estatisticamente significativa ($p < 0,01$) com FHD (Tabelas 4, 5 e 6).

O ponto de corte para a elevação do hematócrito que se mostrou discriminatório entre DC e FHD foi 10,4%, quando criada a curva ROC, com sensibilidade de 55,81% e especificidade de 80,07%, com área abaixo de curva (AUC) de 0,733 e significância $p < 0,01$ (Figura 1).

Para a classificação de FHD, segundo a definição da OMS (1997), com exceção do critério febre, foram enquadrados 222 pacientes (40,1%) com FHD e 332 pacientes (59,9%) com DC, como mostra a tabela 7.

Quando realizada uma reclassificação, seguindo os critérios da OMS (1997) menos febre, porém com ponto de corte da elevação do hematócrito de 10%, observou-se um aumento de 4,7% no número de pacientes com FHD; foram classificados 254 pacientes (45,8%) com FHD e 300 pacientes (54,2%) com DC (Tabela 8).

DISCUSSÃO

A infecção secundária de dengue causada por outro sorotipo resulta em extensa replicação viral e aumento na viremia, o que determina a severidade da doença [14].

Neste estudo, foi demonstrado que os casos de dengue por infecção secundária tiveram associação altamente significativa com o desenvolvimento para a forma clínica

FHD, o que é compatível com dados da literatura, que mostram que mais de 90% dos casos de FHD ocorrem durante uma infecção secundária [15].

Em um estudo da população de Cuba, Halstead acompanhou a evolução dos sorotipos da dengue nesse país e as características das infecções que eles causaram. Ele observou que foram relatadas apenas manifestações clínicas leves quando da introdução de um sorotipo, enquanto que a chegada de um sorotipo diferente foi responsável pela ocorrência de FHD/SCD [5].

A ocorrência de extravasamento de plasma foi demonstrada em 84,3% dos pacientes classificados com FHD, o que corrobora com a literatura que aponta o aumento na permeabilidade vascular como fator determinante na FHD [16].

Nimmannitya *et al.* (1999) em uma coorte com 189 crianças, demonstraram que altos níveis de citocinas, que no curso da doença levaram ao extravasamento de plasma, estavam associados ao desenvolvimento de FHD [17].

No presente estudo, em relação aos definidores de extravasamento de plasma, todos se mostraram associados ao diagnóstico de FDH, com $p=0,000$, no entanto, o hematócrito se apresentou com muito baixa sensibilidade (15,7%) em comparação aos demais.

Srikiatkachorn *et al.*, conduziram um estudo com 82 pacientes com diagnóstico de dengue, 61 casos de DC e 21 de FHD. Dezesete casos de FHD tinham um aumento menor que 20% no hematócrito, e dentre eles 12 apresentaram pelo menos um achado ultrassonográfico de extravasamento de plasma durante o curso clínico. Assim, demonstraram que sinais ultrassonográficos de extravasamento de plasma foram detectados precocemente a alterações no hematócrito [8].

Contudo, sobre a ultrassonografia há uma importante ressalva: pelo menos 2 ecografias devem ser realizadas, porque o derrame cavitário deve persistir ou aumentar

com o tempo para distinguir extravasamento vascular de pequenas efusões serosas que podem ser detectadas em outras doenças febris [10]. Dessa forma, corrobora-se os achados deste estudo, que mostram a Albumina como o critério de escolha dentre as variáveis que definem o extravasamento de plasma.

O ponto de corte para a elevação do hematócrito, encontrado na curva ROC, como sendo o valor com melhor sensibilidade e especificidade para FHD foi 10,4%, o que se contrapõe ao valor estabelecido para classificação de FHD pela OMS (2007).

Eric Martinez afirma que o hematócrito é indispensável no seguimento de pacientes que apresentam extravasamento de plasma já estabelecido, porém a realização desse exame não se mostra tão necessária como triagem de gravidade para pacientes que não apresentam outros critérios de FHD. Os pacientes que se beneficiam com a avaliação do hematócrito requerem-na de maneira seriada ao longo de vários dias [14].

Comparando-se as duas classificações elaboradas para este estudo, que diferem apenas quanto ao ponto de corte da elevação do hematócrito, observou-se um aumento de 32 pacientes (5,7%) classificados com FHD quando o ponto de corte utilizado foi 10%.

Apesar da queda na especificidade de 97,6% para 80,1%, quando se utiliza o ponto de corte do hematócrito de 10% em detrimento do de 20%, o aumento da sensibilidade do teste é expressivo, se eleva de 15,7% para 55,81%.

Em um estudo realizado por Nimmannitya *et al.* (1997), com 189 pacientes, apenas 48% dos casos classificados como FHD apresentaram uma elevação do hematócrito superior a 20%. Dentre esses pacientes que alteraram o hematócrito, todos já haviam definido extravasamento de plasma, a maioria pelo critério de derrame pleural [18].

CONCLUSÃO

Este estudo aponta a infecção secundária como fator de risco para o desenvolvimento de FHD, devendo os profissionais de saúde ficarem mais atentos quando de posse da informação de que estão tratando de um segunda infecção.

O extravasamento de plasma se mostrou importante preditor de FHD, e a albumina seu melhor critério definidor. Por outro lado, o hematócrito com o ponto de corte de 20%, utilizado atualmente de acordo com a classificação da OMS (2007), se apresenta pouco discriminatório entre DC e DHD. Desse modo, sugerimos que se utilizem pontos de corte mais baixos para o hematócrito e que outros critérios sejam considerados, para a definição de extravasamento de plasma.

REFERÊNCIAS

- [1] Gluber DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin Microbiol Rev 1998 Jul 3; 11: 480-96.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Dengue. [base de dados na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em: 2012 Ago 2]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=22207.
- [4] Fink J, Gu F, Vasudevan SG. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. Rev Med Virol 2006; 16: 263-75.
- [5] Halstead SB. Dengue. Lancet 2007; 370: 1644-52.
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico. 3 edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.
- [7] Simmons CP, Farrar JJ, Chau NVV, Wills B. Dengue, Current Concepts. N Engl J Med 2012; 366:1423-32.

- [8] Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural History of Plasma Leakage in Dengue Hemorrhagic Fever, A Serial Ultrasonographic Study. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 283–90.
- [9] Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatrics and International Child Health* 2012; 32(1) 5-9.
- [10] Halstead SB. Dengue – The Case Definition Dilemma: A Commentary. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 291–92.
- [11] Cordeiro MT, Braga-Neto U, Nogueira RMR, Marques ETA Jr. Reliable Classifier to Differentiate Primary and Secondary Acute Dengue Infection Based on IgG ELISA. 2009 *PLoS ONE* 4(4): e4945. doi: 10.1371/journal. Pone.0004945.
- [12] Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vorndam V. Rapid Detection and Typing of Dengue Viruses from Clinical Samples by Using Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. 1992. 30(3): 545-551.
- [13] Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2 edição. Geneva: World Health Organization, 1997.
- [14] Torres EM. Dengue. *Estudos Avançados* 2008; 22: 33-52.
- [15] Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med* 1970; 42: 311–28.
- [16] Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Challenges to Molecular Biology. *Science* 1988; 239: 476-81.
- [17] Green S, Vaughn DW, Kalayanaroj S, Nimmannitya S, Suntayakorn S, Nisalak A, et al. Early Immune Activation in Acute Dengue Illness Is Related to Development of Plasma Leakage and Disease Severity. *J Infect Dis* 1999; 179(4): 755-62.

[18] Kalayanaroj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. J Infect Dis 1997; 176: 313–21.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Perfil dos pacientes pesquisados segundo a variável FHD (n = 554)

PERFIL DOS PACIENTES	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				p(χ^2)
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
SEXO							p = 0,758
Masculino	269	48,6	130	49,2	139	47,9	
Feminino	285	51,4	134	50,8	151	52,1	
FAIXA ETÁRIA							p = 0,007 ^❶
0 --- 5 anos	27	4,9	14	5,3	13	4,5	Idade média=27 anos
5 --- 12 anos	121	21,8	71	26,9	50	17,2	Mediana = 22 anos
12 ---17 anos	80	14,4	45	17,0	35	12,1	D. Padrão = 19,6 anos
17 --- 40 anos	172	31,1	72	27,3	100	34,5	Mínimo = <1 ano
40 anos e mais	154	27,8	62	23,5	92	31,7	Máximo = 92 anos
COR DA PELE							p = 0,047 ^❷
Branca	199	35,9	104	39,4	95	32,8	
Parda	293	52,9	128	48,5	165	56,8	
Preta	42	7,6	18	6,8	24	8,3	
Não informado	20	3,6	14	5,3	6	2,1	

Fonte: Pesquisa de tese Avaliação dos critérios para definição de caso de dengue hemorrágica utilizados pela Organização Mundial de Saúde. Elaboração própria.

❶ Resultados significativos Sig. p-valor < 0,01

❷ Resultados significativos Sig. p-valor < 0,05

Tabela 2 – Relação entre Tipo de Infecção e a classificação FHD

INFECCÃO	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				Teste de Associação de Qui-quadrado Sig. p-valor
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
<i>Tipo de Infecção</i>							p=0,000**
Secundária	397	73	221	85,3	176	61,8	
Primária	147	27	38	14,7	109	38,2	
Total	544	100	259	100	285	100	

(**) Resultados significativos, p-valor < 0,01

RR (Risco Relativo) = 2,15 (IC95%: 1,62 a 2,87)

Tabela 3 – Relação entre ocorrência de Extravasamento de Plasma e a classificação FHD

EXTRAVASAMENTO DE PLASMA	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				Teste de Associação de Qui-quadrado Sig. p-valor
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
<i>Ext. Plasma</i>							p=0,000**
Sim	324	58,6	225	84,3	99	34,6	
Não	229	41,4	42	15,7	187	65,4	
Total	553	100	267	100	286	100	

(**) Resultados significativos, p-valor < 0,01

RR (Risco Relativo) = 3,79 (IC95%: 2,85 a 5,02)

Tabela 4 – Relação entre a variação dicotomizada (ponto de corte=20%) do Hematócrito e a classificação FHD

HEMATÓCRITO	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				Teste de Associação de Qui-quadrado Sig. p-valor
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
Hematócrito ($\geq 20\%$)	49	8,9	42	15,7	7	2,4	p=0,000**
Hematócrito ($< 20\%$)	504	91,1	225	84,3	279	97,6	
Total	553	100	267	100	286	100	

(**) Resultados significativos, p-valor < 0,01

Tabela 5 – Relação entre a variação da Albumina (Ponto de corte=3,5) e a classificação FHD

ALBUMINA	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				Teste de Associação de Qui-quadrado Sig. p-valor
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
Albumina ($\leq 3,5$)	273	54,7	223	83,8	50	21,5	p=0,000**
Albumina ($>3,5$)	226	45,3	43	16,2	183	78,5	
Total	499	100	266	100	233	100	

(**) Resultados significativos, p-valor < 0,01

Tabela 6 – Relação entre a ocorrência de Derrames Cavitários e a classificação FHD

DERRAMES (Ultrassonografia)	Total		FHD - Febre Hemorrágica da Dengue				Teste de Associação de Qui-quadrado Sig. p-valor
			Sim		Não		
	n	%	n	%	n	%	
<i>Derrames</i>							p=0,000**
Sim	169	34,8	152	62,3	17	7,1	
Não	316	65,2	92	37,7	224	92,9	
Total	485	100	244	100	241	100	

(**) Resultados significativos, p-valor < 0,01

Tabela 7 – Classificação para FHD segundo critérios: (Prova do Laço positiva ou Sangramento) + Plaquetas ≤ 100.000 + Extravasamento de Plasma (Hematócrito $\geq 20\%$ ou Albumina $\leq 3,5$ ou Derrame Cavitário)

CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE	n	%
DC	332	59,9
FHD	222	40,1
Total	554	100,0

Tabela 8 – Classificação pra FHD segundo critérios: (Prova do Laço positiva ou Sangramento) + Plaquetas ≤ 100.000 + Extravasamento de Plasma (Hematócrito $\geq 10\%$ ou Albumina $< 3,5$ ou Derrame Cavitário)

CLASSIFICAÇÃO DA DENGUE	n	%
DC	300	54,2
FHD	254	45,8
Total	554	100,0

Figura 1 – Curva ROC para variação da elevação do hematócrito x classificação FHD

