



EDITORIAL

Predictors of dengue severity^{☆,☆☆}

Preditores de gravidade da dengue

Scott B. Halstead



Uniformed University of the Health Sciences, Department of Preventive Medicine and Biometrics, Bethesda, Estados Unidos

Pone et al., em um estudo publicado neste Jornal, tentaram identificar sinais ou sintomas passados ou presentes que previssem de forma confiável a pioria da dengue em crianças.¹ Ao fazê-lo, cunharam um novo termo, “dengue grave”, e adotaram um novo parâmetro de resultado clínico, a “modalidade de tratamento”. As “modalidades de tratamento” escolhidas incluem a administração de “aminas, inotrópicos, coloides, ventilação mecânica, ventilação não invasiva, diálise peritoneal ou hemodiálise”. Letargia, distensão abdominal, derrame pleural e hipoalbuminemia foram os marcadores mais confiáveis da dengue grave identificados em 145 crianças hospitalizadas no Rio de Janeiro em 2007-8, com evidência direta ou indireta de infecção recente de dengue. Os autores concordariam que uma identificação mais precisa dos preditores da dengue seria mais bem obtida por meio de grandes estudos prospectivos, baseados em protocolos de casos de dengue, caracterizados e confirmados em laboratório.

Há um considerável precedente histórico para essa tentativa. Desde a década de 1950, quando foi reconhecido que o vírus da dengue causava uma doença febril aguda grave e muitas vezes fatal nas crianças, o objetivo dos pesquisadores tem sido descrever a fisiopatologia da dengue para proporcionar melhor tratamento e identificação de marcadores preditivos de alerta de forma precoce.^{2,3} Essa foi a motivação para a criação das definições de caso, febre hemorrágica da dengue/síndrome do choque da den-

gue (FHD/SCD) em amplo uso desde sua adoção pela OMS em 1975 e as novas definições de caso apresentadas em 2009.^{4,5} Nos anos 1960, os programas de pesquisa da dengue no Sudeste Asiático descobriram que as crianças morriam de uma nova entidade clínica, a síndrome da permeabilidade vascular na dengue (SPVD) (fig. 1), caracterizada por um complexo de anomalias fisiológicas que afetam vários sistemas de órgãos, incluindo o fígado, a coagulação do sangue, complemento, hematopoiese, proteínas séricas e o sistema vascular, que atinge a expressão máxima na defervescência.^{3,6-10} Logo, entendeu-se que crianças com SPVD eram beneficiadas pela hidratação com solução fisiológica precoce.⁶ Também foi observado que a perda de fluidos variava em gravidade de criança para criança e que poderia ser irreversível em questão de horas devido à incapacidade de manter um volume de sangue adequado.^{5,11-13}

Os sinais e sintomas da dengue e SPVD variaram diariamente. Aqueles que precederam o choque foram identificados como “sinais de alerta”. Os sinais de alerta das infecções por dengue foram descritos muito tempo atrás. Siler e Simmons, que registravam diariamente características clínicas e laboratoriais de várias centenas de doenças experimentais de dengue em jovens voluntários do exército dos EUA do sexo masculino soronegativos, observaram uma leucopenia na metade dos casos de dengue.^{14,15} Sobre-tudo, descobriram que essa leucopenia consistia de dois componentes, uma redução nos linfócitos circulantes e uma destruição de leucócitos polimorfonucleares maduros. Esse último gerou uma “encruzilhada” no diagnóstico, pois havia quantidades maiores de polis imaturos do que maduros em esfregaços de sangue.¹⁵ Especulou-se que a leucopenia e a trombocitopenia podem estar relacionadas a um fenômeno que ocorre regularmente em infecções por dengue antes do acometimento de febre: uma supressão na medula óssea de todos os elementos celulares.^{16,17} Na Tailândia, três sinais

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.06.004>

☆ Como citar este artigo: Halstead SB. Predictors of dengue severity. J Pediatr (Rio J). 2016;92:429–31.

☆☆ Ver artigo de Pone et al. nas páginas 464–71.

E-mail: halsteads@erols.com

Síndrome da permeabilidade vascular na dengue (SPVD)

- síndrome tardia no curso de uma dengue aguda (durante ou próximo à defervescência) que consiste em:
 - Trombocitopenia (< 100.000/mm³)
 - Hemostasia alterada: mais comumente, tempo de sangramento prolongado, tempo de tromboplastina parcialmente ativada elevado e/ou níveis reduzidos de fibrinogênio.
 - Complemento ativado por vias clássicas e alternativas.
 - Níveis elevados de enzima hepática transaminase geralmente acompanhada de hepatomegalia.
 - Permeabilidade vascular com perda clinicamente significativa de fluidos e pequenas macromoléculas (p. ex., hipoalbuminemia) em espaços intersticiais, geralmente cavidades serosas.

Figura 1 Síndrome da permeabilidade vascular na dengue (SPVD).

precoces de alerta foram usados na triagem de pacientes: acreditava-se que a trombocitopenia e um teste de torniquete positivo representavam a permeabilidade vascular na dengue, ao passo que um micro-hematócrito da ponta do dedo era usado para estabelecer um valor básico para monitorar a hemoconcentração.¹⁸ Como os números de plaquetas diminuem e os hematócritos aumentam rapidamente, várias medições devem ser feitas e a gravidade da doença consequentemente é pontuada por meio de valores modais altos ou baixos. Alguns trabalhadores constataram que níveis elevados de aspartato aminotransferase identificaram as crianças que evoluíram para SPVD.¹⁸ A caracterização das doenças da dengue em crianças resultou na melhoria significativa no tratamento e reduziu de forma acentuada as taxas de fatalidade.^{11,19}

Houve um desacordo considerável sobre a utilidade da maioria dos sinais de alerta ou testes de laboratório usados amplamente para prever o resultado das infecções por dengue.²⁰ Uma abordagem para identificar preditores tem sido buscar componentes universais na SCD. Uma metanálise identificou as associações significativas de choque como idade, sexo feminino, sinais neurológicos, náusea/vômito, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal, hemoconcentração, ascite, derrame pleural, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hepatomegalia, níveis de alanina transaminase e aspartato transaminase, trombocitopenia, tempo de protrombina, tempo da tromboplastina parcial ativada, nível de fibrinogênio, infecção primária/secundária e dengue vírus 2 (DENV-2).²¹ A ampla expansão da infecção por dengue em todo o mundo alertou as clínicas e gerou mais esforços para aprimorar a triagem dos pacientes ao validar sinais precoces de alerta.²²⁻²⁵ Um estudo inscreverá 7-8000 crianças com doença febril admitidas nos departamentos ambulatoriais em oito países onde a dengue é endêmica.²² Esse grande estudo prospectivo, atualmente em andamento, inclui três locais no Brasil. Em dezembro de 2015, 7.096 participantes haviam sido inscritos; com a confirmação de dengue em 2510/5996 (42%), a inscrição continuará até junho de 2016. Espera-se que números suficientes de crianças com infecções agudas por dengue evoluam para dengue grave e forneçam preditores laboratoriais ou clínicos inequívocos, especificamente para a SCD.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Pone SM, Hökerberg YH, de Oliveira RV, Dumas RP, Pone TM, Pone MV, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:464-71.
2. Quintos FN, Lim LE, Juliano L, Reyes A, Lacson P. Hemorrhagic fever observed among children in the Philippines. *Philippin J Pediatr*. 1954;3:1-19.
3. Halstead SB, Cohen SN. Dengue hemorrhagic fever at 60 years: early evolution of concepts of causation and treatment. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2015;79:281-91.
4. World Health Organization (WHO). Technical guides for diagnosis, treatment, surveillance, prevention, and control of dengue haemorrhagic fever. Geneva: WHO; 1975.
5. World Health Organization (WHO). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment prevention, and control. Geneva: WHO; 2009.
6. Cohen SN, Halstead SB. Shock associated with dengue infection. I. Clinical and physiologic manifestations of dengue hemorrhagic fever in Thailand, 1964. *J Pediatr*. 1966;68:448-56.
7. Weiss HJ, Halstead SB. Studies of hemostasis in Thai hemorrhagic fever. *J Pediatr*. 1965;66:918-26.
8. Pathogenetic mechanisms in dengue haemorrhagic fever: report of an international collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1973;48:117-33.
9. Bokisch VA, Top FH Jr, Russell PK, Dixon FJ, Müller-Eberhard HJ. The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. *N Engl J Med*. 1973;289:996-1000.
10. Halstead SB. Pathogenesis of dengue: dawn of a new era. *F1000Research*. 2015;4:F1000 Faculty Rev-1353, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7024.1>.
11. Nimmannitya S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1987;18:392-7.
12. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention, and control. 2^a ed. Geneva: WHO; 1997.
13. World Health Organization (WHO). Guidelines for treatment of dengue/dengue haemorrhagic fever in small hospitals. New Delhi: WHO Regional Office for South East Asia; 1999.
14. Siler JF, Hall MW, Hitchens AP. Dengue: its history, epidemiology, mechanism of transmission, etiology, clinical manifestations, immunity, and prevention. *Philippine J Sci*. 1926;29:1-304.
15. Simmons JS, St John JH, Reynolds FH. Experimental studies of dengue. *Philippine J Sci*. 1931;44:1-252.
16. Nelson ER, Bierman HR, Chulajata R. Hematologic findings in the 1960 hemorrhagic fever epidemic (dengue) in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 1964;13:642-9.
17. Bierman HR, Nelson ER. Hematodepressive virus diseases of Thailand. *Ann Intern Med*. 1965;62:867-84.
18. Kalayanarooj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, Green S, Suntayakorn S, Kunentrasai N, et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. 1997;176:313-21.
19. Kalayanarooj S. Clinical manifestations and management of dengue/DHF/DSS. *Trop Med Health*. 2011;39:83-7.
20. Horstick O, Farrar J, Lum L, Martinez E, San Martin JL, Ehrenberg J, et al. Reviewing the development, evidence base, and application of the revised dengue case classification LT Pathog Glob Health. 2012;106:94-101.
21. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, Kikuchi M, Hien TT, Zamora J, et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2412.

22. Jaenisch T, Tam DT, Kieu NT, Van Ngoc T, Nam NT, Van Kinh N, et al. Clinical evaluation of dengue and identification of risk factors for severe disease: protocol for a multicentre study in 8 countries. *BMC Infect Dis.* 2016;16:120.
23. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1760.
24. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504–7.
25. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:712–22.