

Evidência de alterações de permeabilidade vascular na dengue: quando a dosagem de albumina sérica define o quadro?

Plasma leakage detection in severe dengue: when serum albumin quantification plays a role?

Carlos A.A. Brito^{1,2}, Maria de Fátima M.P. Albuquerque¹ e Norma Lucena-Silva^{1,3}

RESUMO

Evidência de extravasamento vascular decorrente do aumento da permeabilidade capilar caracteriza e diferencia febre hemorrágica da dengue. Este artigo avalia o valor de albumina sérica na detecção de alterações de permeabilidade vascular em casos de dengue. Quatorze pacientes diagnosticados com febre hemorrágica da dengue em dois hospitais privados em Recife, Brasil, entre janeiro e maio de 2002 foram seguidos com dosagens diárias de hematócrito e albumina sérica. Ultra-son e Raio X de tórax foram realizados. Oito (57%) casos apresentaram hemoconcentração de 20% ou mais. Hipoalbuminemia foi detectado em dez (71%) pacientes. Dosagem de albumina sérica aumentou a detecção de alterações de permeabilidade em seis (43%) casos na qual a hemoconcentração foi inferior a 20% e os sintomas foram compatíveis com um a resposta imune exacerbada. Raio-X foi normal em todos os casos. A utilização, portanto, de dosagem de albumina sérica aumenta a sensibilidade de detecção de casos de febre hemorrágica da dengue.

Palavras-chaves: Dengue. Febre hemorrágica da dengue. Classificação da Organização Mundial de Saúde.

ABSTRACT

Evidence of vascular leakage due to increased capillary permeability characterizes and differentiates dengue hemorrhagic fever. This article assesses the value of serum albumin for detecting vascular permeability abnormalities in dengue cases. Fourteen patients diagnosed with dengue hemorrhagic fever at two private hospitals in Recife, Brazil, between January and May 2002 were followed up with daily hematocrit and serum albumin assays. Ultrasound scans and chest X-rays were also performed. Eight (57%) of the cases presented hemoconcentration of 20% or more. Hypoalbuminemia was detected in ten patients (71%). Serum albumin assays increased the detection of permeability abnormalities in six cases (43%) in which the hemoconcentration was less than 20% and the symptoms were compatible with an exacerbated immune response. The X-rays were normal in all cases. Thus, the use serum albumin quantification increased the sensitivity of dengue hemorrhagic fever detection.

Key-words: Dengue. Dengue hemorrhagic Fever. World Health Organization classification.

A dengue é uma doença infecciosa, causada por um flavivirus e transmitida pelo mosquito do gênero *Aedes aegypti* que se tornou um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Nos últimos 5 anos, o Brasil tem sido responsável por 70% dos casos relatados na região das Américas com significativo aumento das formas graves a partir de 2002⁹.

Não há exames específicos para o diagnóstico da febre hemorrágica da dengue (FHD), que tem sido definida com base

em critérios clínicos-laboratoriais¹². Têm se estabelecidos valores para níveis de plaquetas, hemoconcentração, proteína e albumina sérica para que os casos possam ser classificados em FHD¹².

Dos quatro critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), três deles (clínica compatível com dengue, plaquetas inferior a 100.000 e alguma manifestação hemorrágica) podem estar presentes na dengue clássica. Alteração de permeabilidade capilar

1. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Recife, PE. 2. Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE. 3. Instituto Materno Infantil de Pernambuco Prof. Fernando Figueira, Recife, PE.

Endereço para correspondência: Dra. Norma Lucena-Silva. Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/FIOCRUZ. Av. Moraes Rego, s/n, Campus da UFPE, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brazil.

Tel: 55 81 2122-4764.

e-mail: nlucena@cpqam.fiocruz.br

Recebido para publicação em 28/9/2006

Aceito em 8/2/2007

caracteriza e diferencia a FHD, o que expressa a fisiopatologia da resposta imune secundária exacerbada da FHD^{3,6}.

A presença de alteração de permeabilidade capilar pode ser detectada por hemoconcentração maior ou igual a 20%, derrame cavitário ou proteína baixa, mas na prática clínica apenas hemoconcentração tem sido rotineiramente utilizado. Porém, algumas observações têm levantado discussões sobre tais critérios indicando a possibilidade de redefinição de caso^{7,8}.

A proporção de casos de dengue clássica (DC) para FHD, relatada nas diferentes casuísticas da literatura, tem demonstrado resultados bastante diferentes. No Brasil, durante a epidemia de 2002 foram notificados 672.371 casos de dengue com 2.090 casos de FHD (relação FHD: DC de 1:300)⁹. A proporção de formas hemorrágicas variou entre diferentes cidades do nordeste. Em Recife ocorreram 79.821 casos de DC e 241 de FHD (relação de 1:300) enquanto em Fortaleza, ocorreram 13.788 casos, com 120 casos de FHD (relação de 1:100)¹. Estes resultados podem representar diferenças em virulência das cepas, ou dificuldade na definição de casos e preenchimento dos critérios da OMS quando se utiliza apenas hemoconcentração maior ou igual a 20% como marcador de alterações do endotélio capilar⁴.

Este artigo descreve uma série de casos diagnosticados em Recife, durante a epidemia de 2002, na qual a quantificação de albumina sérica e detecção de exudatos cavitários por método de imagem em pacientes com hemoconcentração inferior a 20%, possibilitaram redefinições de casos de FHD.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro a maio de 2002, foram estudados 14 pacientes com diagnóstico de FHD, internados no Hospital Santa Joana e Hospital Esperança, localizados no Recife, Nordeste do Brasil. O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos referidos hospitais como pré-requisito para o acesso aos prontuários.

Amostras de sangue eram coletadas na admissão e a intervalos de 24 horas para avaliação hematológica e análise bioquímica para albumina e transaminases. A hemoconcentração era calculada através da diferença entre o nível mais alto do hematócrito na fase aguda e o da convalescença. Hipoalbuminemia era definida pelo por um nível sérico abaixo do limite inferior do ensaio utilizado (Normal: 3,4 a 4,8g/dl). A detecção de IgM específica para dengue era realizado utilizando-se um kit comercial de Biomanguinhos, Rio de Janeiro, Brasil.

No segundo dia de admissão, os pacientes foram submetidos a um Rx de tórax e a um ultra-som de abdômen total e tórax utilizando um equipamento bi-dimensional com frequência de 3,5MHz no abdômen e de 4,0MHz no tórax.

Os pacientes foram classificados como FHD, após preencherem os critérios da OMS: 1) Presença de febre por 7 dias ou menos; 2) trombocitopenia $\leq 100.000/mm^3$; 3) manifestação hemorrágica; 4) extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar representado por hemoconcentração $\geq 20\%$ ou presença de derrame pleural, ascite ou hipoalbuminemia (hipoalbuminemia).

RESULTADOS

A idade dos 14 pacientes variou de 18 a 82 anos, com uma média de 48,7. Onze eram do sexo feminino. Sorologia anti-IgM foi positiva para todos os casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas de quatorze casos de febre hemorrágica do dengue atendidos em dois hospitais privados no Recife, Brasil.

Características clínicas	Número	Porcentagem
Prova do laço positiva	13	93,0
Sangramentos espontâneos*		
petéquias	5	36,0
sangramento gengival	3	21,4
epistaxe	2	14,3
metrorragia	2	14,3
equimoses	1	7,0
hematêmese	1	7,0
Sorologia para dengue (IgM +)	14	100,0
Plaquetas (x 1.000ml/mm ³)		
mínimo	9	
máximo	86	
média	50	
Albumina (g/dl)		
mínimo	2,1	
máximo	3,2	
média	2,7	

*Dois pacientes apresentaram três destas manifestações hemorrágicas simultaneamente; dois pacientes com duas e dez com uma única manifestação hemorrágica.

Rash cutâneo esteve presente em sete (50%); pacientes náuseas e vômitos ocorreram em nove (64%). A prova do laço, foi a manifestação hemorrágica mais prevalente, detectada em 13 (93%) pacientes. Os sangramentos espontâneos encontrados nos 14 pacientes foram: micropetéquias em membros inferiores em 5 (36%); gengivorragia em 3 (21%); epistaxe em 2 (14%); metrorragia em 2 (14%); hematêmese e equimose em apenas um paciente cada. Dois pacientes apresentaram três destas manifestações hemorrágicas simultaneamente; dois pacientes com duas e dez com uma manifestação hemorrágica.

O percentual de hemoconcentração variou de 4% a 37%, com uma média de 21%. O paciente que apresentou hemoconcentração de 4% apresentou hemorragia digestiva alta e foi o único hemotransfundido. Oito (57%) pacientes apresentavam hemoconcentração maior ou igual a 20%. Cinco dos seis com hemoconcentração menor de 20% tiveram o quarto critério para FHD, baseado nos achados ultra-sonográficos e hipoalbuminemia, e o sexto baseado apenas na presença de hipoalbuminemia (Tabela 2).

Na ultra-sonografia (USG) foram detectadas as seguintes anormalidades: derrame cavitário em 9 (64%) casos; ascite em oito (57%) e derrame pleural em quatro (29%). A quantidade de líquido em cavidade abdominal e pélvica foi de pequena monta, depositado nas goteiras perihepáticas e fundo de saco posterior na pelve (Figura 1). Espessamento de parede vesicular esteve presente em sete (50%) pacientes, com espessura de 0,5 a 1cm. Derrame pleural ocorreu bilateralmente, representado por discreta

Tabela 2 - Resultados laboratoriais para detecção de permeabilidade vascular em catorze pacientes com diagnóstico de febre hemorrágica da dengue.

Hematócrito	Hematócrito	Hemoconcentração (%)	Albumina (g/dl)	Exsudato cavitário	
				ascite	pleural
1	2				
39,6	33,3	18,9	3,2	presente	presente
37,4	31,0	20,6	3,0	presente	ausente
39,0	31,2	25,0	3,9	ausente	ausente
53,7	43,6	23,2	2,5	ausente	ausente
37,0	34,5	7,2	3,0	presente	presente
50,8	40,4	25,7	3,6	ausente	ausente
52,0	38,0	36,8	3,5	presente	ausente
41,3	31,1	32,8	2,4	presente	presente
42,1	36,0	16,9	2,6	presente	ausente
38,4	33,0	16,4	3,3	presente	ausente
41,0	36,0	13,9	3,3	presente	ausente
42,0	30,8	36,4	3,8	presente	presente
37,7	36,3	3,9	2,9	ausente	ausente
41,2	34,0	21,2	3,0	ausente	ausente

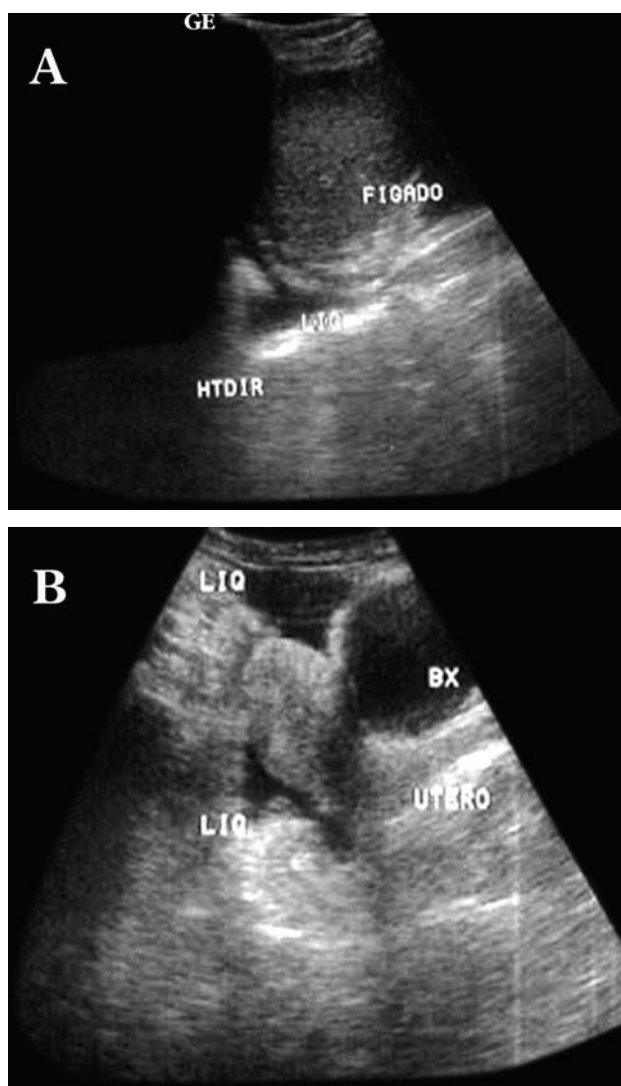


Figura 1- Achados do ultra-som em febre hemorrágica da dengue: exsudato pleural (foto A) and ascite (foto B).

lâmina líquida. Os Rx de tórax em PA e perfil foram normais, não identificando a presença de derrame pleural.

Hipoalbuminemia foi detectada em 10 (71%) pacientes. Baixos níveis séricos de albumina levaram a detecção de alterações de permeabilidade capilar em seis casos com quadro clínico compatível com resposta imune secundária exacerbada; porém, apresentavam-se com hemoconcentração inferior a 20%. A detecção de hipoalbuminemia permitiu notificação oficial de mais seis casos de FHD.

DISCUSSÃO

No presente estudo, mostrou-se que utilizando apenas hemoconcentração maior ou igual a 20% como critério para detecção de extravasamento plasmático, seis (43%) casos da presente casuística poderiam ser erroneamente classificados como dengue clássica. Um deles apresentou hemorragia digestiva, levando a queda do hematócrito mascarando a real hemoconcentração. Cinco deles apresentaram derrames cavitários e todos apresentavam hipoalbuminemia, como sinal de alteração de permeabilidade capilar, desta forma confirmando o diagnóstico de FHD baseado nos critérios da OMS. Os resultados apresentados sugerem que a utilização exclusiva de hemoconcentração superior ou igual a 20%, pode diminuir a sensibilidade da definição de casos de FHD.

Hemoconcentração baseada no atual ponto de corte é mais sensível em graus mais intensos da doença. Porém, um estudo no Vietnam relatou que 20 (6%) de 310 casos com síndrome do choque da dengue falharam em preencher o quarto critério para classificação de FHD utilizando apenas hemoconcentração⁷.

Rigau-Perez cols⁸ investigaram uma possível modificação do ponto de corte da hemoconcentração em 915 pacientes, sendo 818 definidos como DC e 97 FHD. Considerando um ponto de corte de 10% ou mais na hemoconcentração, foi possível redefinir como FHD 192 casos, praticamente dobrando o número de casos inicial. Por outro lado, os autores não utilizaram outros métodos de diagnóstico, como ultrasonografia (USG) e a dosagem de albumina sérica capazes de confirmar alteração de permeabilidade capilar nos 95 casos novos de FHD após mudança do ponto de corte⁸. Portanto, mudanças, no ponto de corte, necessitam ser validada.

Tem sido sugerido que hemoconcentração pode não ser apropriada para definição de alterações de permeabilidade capilar. A hemoconcentração pode ocorrer devido à desidratação em consequência dos vômitos, hipertermia ou inadequada reposição de fluidos, características clínicas presentes na FHD. Neste contexto, as presenças de derrame cavitário e hipoproteinemia, poderiam apresentar uma maior especificidade para estas alterações de endotélio capilar.

É possível também que hemoconcentração maior ou igual a 20% utilizado pela OMS ocorra nos casos mais graves da doença. Todos os nossos casos correspondiam a doença leve, classificados, em grau I e II.

Kalayanarooj detectou hemoconcentração maior ou igual a 20% em apenas 12 (48%) de 25 pacientes classificados como

FHD, 78% deles classificados em grau I e II. O autor detectou nestes casos as alterações de permeabilidade capilar através da presença de derrame pleural utilizando Rx em decúbito lateral direito e ascite durante o exame físico em 84% dos casos⁵.

Raio X é menos sensível do que ultra-som para detecção de exsudato pleural. Além disto, entre os exsudatos detectados ao ultra-som, ascite é o mais freqüente e sua incidência aumenta com a intensidade da doença^{10 11}.

Setiawan cols¹⁰, em 1998, relataram a presença de derrame pleural em 30% de casos de FHD grau I e II (73/148) em crianças de 5 meses a 14 anos¹⁰ e ascite em 23%, 50%, 95% e 90% dos casos grau I, II, III e IV, respectivamente. Na série de casos mostrados aqui, ascite (57%) era mais prevalente do que exsudato pleural (29%).

Na presente casuística, o Rx foi realizado em PA e perfil, limitando a avaliação de derrame, já que são necessários pelo menos 200ml de líquido para opacificar os seios costofrênicos na incidência referida. Porém, a USG detectou a presença de líquido pleural em apenas 4 (29%) dos 14 casos e com volumes inferiores a 200ml, sugerindo que a presença de tais derrames não são freqüentes, constituindo-se em um indicador de baixa sensibilidade.

Além disso, ultra-som tem alto custo e não é disponível em regiões pobres com alta incidência de casos de dengue.

Há necessidade de buscar um marcador biológico precoce para detecção de casos com risco potencial de FHD e desta forma diferenciar os cuidados durante o seguimento dos pacientes. O uso de hemoconcentração para preencher o quarto critério no diagnóstico de FHD pode ser limitado, só definindo-se a presença da mesma com amostra de hematócrito obtido na convalescência, pois se desconhece o valor de hematócrito basal no atendimento inicial. Muitas regiões do mundo desconhecem a média de hematócrito de sua população, como é o caso do Brasil, um país com extenso território e regiões com diferentes realidades sócio-econômicas.

Uma alternativa para definir um novo ponto de corte de hemoconcentração e melhorar a detecção de casos de FHD pode ser a medida sérica de albumina. Dosagem de albumina sérica é barata, rápida e simples e pode ser utilizado em algumas unidades de saúde para definição de casos de FHD.

Uma definição apropriada de casos de FHD permitirá uma melhor avaliação da doença. Poderá também contribuir para estabelecer o real impacto desta forma da doença para a

população, permitindo um melhor planejamento de estratégias de atendimento e gestão de recursos, além de permitir a comparação, de forma fidedigna, de dados provenientes de diferentes regiões do mundo. Desenhos de pesquisas adequados poderão estabelecer fatores de risco para diferentes formas clínicas da doença (DC E FHD) identificando pacientes com risco potencial de complicações.

A série de casos, aqui relatada, representa uma pequena casuística. Estudos com maior número de casos faz-se necessário para rediscutir os critérios utilizados pela OMS; principalmente, referente ao ponto de corte utilizado para hemoconcentração que precisa ser validado com outros métodos de diagnósticos, como USG de alto custo e não invasivo, ou com dosagem sérica de albumina que é de baixo custo e simples e, assim, poderão servir como marcador mais precoce de casos de FHD.

REFERÊNCIAS

1. Fundação Nacional de Saúde. Brasil. Programa Nacional de Controle da Dengue, Brasília 01-51, 2002.
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews* 11:480-496, 1998.
3. Halstead SB. Dengue. *Current Opinion Infectious Disease* 15:471-476, 2002.
4. Halstead SB, Streit TG, Lafontant JG. Haiti: Absence of Dengue Hemorrhagic Fever Despite Hyperendemic Dengue Virus Transmission. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65:180-183, 2001.
5. Kalaynarrooj S, Vaughn DW, Nimmanitya S. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. *Journal Infectious Diseases* 176:313-321, 1997.
6. Lei HY, Yeh TM, Lin HS, Lin YS. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *Journal Biomedical Science* 8:377-388, 2001.
7. Phuong CXT, Nhan NT, Kneen R. Clinical Diagnosis and Assessment of Severity of Confirmed Dengue Infections in Vietnamese Children: Is the World Health Organization Classification System Helpful? *The American Journal of Tropical Medicine Hygiene* 70:172-179, 2004.
8. Rigau-Perez JG, Bonilla GL. An Evaluation of Modified Cases Definitions for the Detections of Dengue Hemorrhagic Fever. *Puerto Rico Health Sciences Journal* 18:347-352, 1999.
9. Siqueira JB, Martelli CMT, Coelho GE, Simplicio AR, Hatch DL. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981-2002. *Emerging Infectious Diseases* 11:48-53, 2005.
10. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H. Dengue Haemorrhagic Fever ultrasound as an aid predict the severity of the disease. *Pediatric Radiology* 28:1-4, 1998.
11. Thulker S, Sharma S, Srivastava DN. Sonographic Findings in Grade II Dengue Hemorrhagic Fever in Adults. *Journal Clinical Ultrasonnd* 28:34-37, 2000.
12. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2ª edição, New Delhi p. 1-75, 1997.