



ARTIGO ORIGINAL

Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children[☆]



Sheila Moura Pone^{*}, Yara Hahr Marques Hökerberg,
Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Regina Paiva Daumas,
Tamiris Moura Pone, Marcos Vinicius da Silva Pone e Patricia Brasil

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 24 de agosto de 2015; aceito em 16 de dezembro de 2015

KEYWORDS

Dengue;
Children;
Sensitivity and
specificity;
Validation studies

Abstract

Objective: To evaluate the validity of clinical and laboratory signs to serious dengue disease in hospitalized children.

Methods: Retrospective cohort of children (<18 years) hospitalized with dengue diagnosis (2007–2008). Serious dengue disease was defined as death or use of advanced life support therapy. Accuracy measures and area under the receiver operating characteristic curve were calculated.

Results: Of the total ($n=145$), 53.1% were female, 69% aged 2–11 years, and 15.9% evolved to the worse outcome. Lethargy had the best accuracy (positive likelihood ratio >19 and negative likelihood ratio <0.6). Pleural effusion and abdominal distension had higher sensitivity (82.6%). History of bleeding (epistaxis, gingival or gastrointestinal bleeding) and severe hemorrhage (pulmonary or gastrointestinal bleeding) in physical examination were more frequent in serious dengue disease ($p<0.01$), but with poor accuracy (positive likelihood ratio = 1.89 and 3.89; negative likelihood ratio = 0.53 and 0.60, respectively). Serum albumin was lower in serious dengue forms ($p<0.01$). Despite statistical significance ($p<0.05$), both groups presented thrombocytopenia. Platelets count, hematocrit, and hemoglobin parameters had area under the curve <0.5.

Conclusions: Lethargy, abdominal distension, pleural effusion, and hypoalbuminemia were the best clinical and laboratorial markers of serious dengue disease in hospitalized children, while bleeding, severe hemorrhage, hemoconcentration and thrombocytopenia did not reach

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.12.005>

[☆] Como citar este artigo: Pone SM, Hökerberg YH, de Oliveira RV, Daumas 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.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: spone@iff.fiocruz.br (S.M. Pone).

PALAVRAS-CHAVE

Dengue;
Crianças;
Sensibilidade e
especificidade;
Estudos de validação

adequate diagnostic accuracy. In pediatric referral hospitals, the absence of hemoconcentration does not imply absence of plasma leakage, particularly in children with previous fluid replacement. These findings may contribute to the clinical management of dengue in children at referral hospitals.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sinais clínicos e laboratoriais para o dengue com evolução grave em crianças hospitalizadas

Resumo

Objetivo: Avaliar a validade dos sinais clínicos e laboratoriais para o dengue com evolução grave em crianças hospitalizadas.

Métodos: Coorte retrospectivo de crianças (<18 anos) internadas com dengue (2007-2008). Evolução grave foi definida como óbito ou pelo uso de terapia de suporte avançado de vida. Foram calculadas medidas de acurácia e área sob a curva ROC.

Resultados: Do total (n = 145), 53,1% casos eram do sexo feminino, 69% de 2 a 11 anos e 15,9% evoluíram para gravidade. Letargia obteve a melhor acurácia (razão de verossimilhança positiva RVP > 19 e RV negativa RVN < 0,6). Derrame pleural e distensão abdominal apresentaram maior sensibilidade (se = 82,6%). Relato de sangramentos (epistaxe, gengivorragia ou gastrointestinal) e hemorragia grave (pulmonar ou gastrointestinal) presente no exame físico foi mais frequente nos casos com evolução grave (p < 0,01), porém com baixa acurácia (RVP = 1,89 e 3,89; RVN = 0,53 e 0,60, respectivamente). Os níveis de albumina sérica foram mais baixos nas formas graves (p < 0,01). Ambos os grupos apresentaram trombocitopenia, apesar da diferença estatística (p < 0,05). Contagem de plaquetas, hematócrito e hemoglobina apresentaram área sob a curva ROC < 0,5.

Conclusões: Letargia, distensão abdominal, derrame pleural e hipoalbuminemia foram os melhores marcadores clínicos e laboratoriais de dengue com evolução grave em crianças hospitalizadas, enquanto sangramento, hemorragia grave, hemoconcentração e trombocitopenia não tiveram boa acurácia diagnóstica. Em hospitais de referência pediátricos, a ausência de hemoconcentração não implica ausência de extravasamento plasmático, particularmente quando há reposição anterior de volume. Esses resultados podem contribuir para o manejo clínico do dengue em crianças em hospitais de referência.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Dengue é uma doença febril aguda causada por um flavivírus com quatro sorotipos conhecidos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Em 2013, a estimativa mundial de infecção por dengue era de 390 milhões de pessoas, 96 milhões das quais eram sintomáticas.¹ No Brasil, de 2000 a 2010, houve um aumento na incidência de dengue, acompanhado de um aumento proporcional nos casos graves.² O dengue afeta principalmente a população adulta no Brasil, porém a epidemia de 2008 apresentou maior incidência em indivíduos menores de 15 anos, com maior proporção de casos graves nessa faixa etária.²

Os quatro sorotipos podem levar a diversos quadros clínicos, que vão de formas assintomáticas a graves. Neonatos e crianças em idade pré-escolar frequentemente apresentam uma doença febril indiferenciada. Coriza, convulsões, náusea, vômito, exantema e petéquias são mais frequentes em crianças com menos de 2 anos.³ Crianças com dengue podem evoluir para quadros graves mais rapidamente do que

adultos, principalmente as com menos de 5 anos.⁴ Podem aparecer sinais de hipoperfusão, como pele fria, oligúria e enchimento capilar lento, repentinamente após alguns dias da fase febril.⁵

Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação dos casos de dengue em: dengue clássica (DC) e febre hemorrágica da dengue (FHD). A FHD é subdividida em quatro graus de gravidade, os graus III e IV são definidos como síndrome do choque da dengue (SCD). Em 2009, a OMS propôs uma nova classificação, dengue e dengue grave, em que dengue está subdividida de acordo com a presença ou a ausência dos seguintes sinais de alerta: dor abdominal, vômito persistente, edema, sangramento das mucosas, letargia, irritabilidade, hepatomegalia (> 2 cm) e aumento no número de hematócritos simultâneo à redução na contagem de plaquetas.⁶ Essa nova classificação visa a simplificar e mudar o foco da hemorragia para o extravasamento plasmático, principal fator na patogênese das formas graves.⁷

A OMS e o Ministério da Saúde adotaram o uso de sinais de alerta para a gestão de casos clínicos,^{6,8} embora sua evidência como preditores de gravidade não seja consistente, principalmente em crianças.⁹ Os sinais e sintomas mais frequentemente associados à gravidade em crianças eram: sangramento espontâneo, hepatomegalia e sinais de extravasamento plasmático, como ascite, derrame pleural,^{10,11} dor abdominal,^{11,12} trombocitopenia¹³⁻¹⁶ e níveis elevados de plasma da enzima hepática transaminase glutâmico-oxalacética sérica (TGO).^{11,15} A maioria dos estudos definiu a contagem de plaquetas abaixo de 50 mil por mm³ como sinal de mau prognóstico.^{13,14,16} Potts et al.¹⁵ descobriram que a contagem de leucócitos e a trombocitopenia são menos significativas para prever a gravidade, a última é mais importante para o diagnóstico de dengue.

O uso de sinais de alerta no dengue foi proposto para detectar casos possivelmente graves precocemente, possibilitar tratamento imediato e evitar internações desnecessárias, para reduzir a taxa de fatalidade de casos dessa doença.^{6,8} Contudo, diversos aspectos clínicos e epidemiológicos ainda não foram completamente elucidados, principalmente em crianças. No Brasil, a epidemia de 2008 apresentou mais casos de dengue grave em crianças com infecção primária,² ao contrário de estudos asiáticos que mostraram uma associação entre infecção secundária e gravidade.¹⁷ Embora uma metanálise de 37 estudos internacionais tenha mostrado uma relação inversamente proporcional entre idade e SCD, os estudos eram altamente heterogêneos, devido, provavelmente, à grande variabilidade das faixas etárias nas populações do estudo.¹⁷ Neste estudo, embora a hemorragia tenha surgido como preditora de gravidade, o sintoma não era frequente em crianças.¹³ Por fim, a maioria dos estudos de validação¹⁷ sobre os sinais de alerta de dengue usou como padrão de referência os critérios da OMS para FHD,⁹ que incorporam muitos dos sinais e sintomas testados como preditores. Tiveram, assim, um viés de incorporação de estudos de diagnóstico, com tendência a superestimar as medidas de acurácia.¹⁸

Este estudo visou a avaliar a validade dos marcadores clínicos e laboratoriais do dengue grave em uma coorte de crianças internadas durante a epidemia de 2007-2008 na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Durante essa epidemia, houve mais de cem mil casos de suspeita de dengue relatados ao sistema local de informações de saúde; 38.808 foram confirmados e classificados de acordo com o sistema da OMS de 1997. Desses, 42,3% eram menores de 18 anos. Naquela época, os sorotipos em circulação eram o DENV-2 e o DENV-3.

Métodos

Este foi um estudo de coorte retrospectivo em um hospital de referência pediátrico na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. O estudo incluiu todas as crianças e adolescentes (de 2 meses a 18 anos) internados com dengue durante a epidemia de novembro de 2007 a maio de 2008.

Como pretendíamos estudar os marcadores clínicos e laboratoriais do dengue grave e o choque estava relacionado à variável de resultado, excluímos os casos que apresentaram quadro clínico compatível com choque no dia da internação hospitalar. Choque foi definido como a presença de pulso baixo, hipotensão arterial para a idade associada

a cianose, letargia ou coma. Também excluímos casos com falta de informações sobre o prontuário médico do paciente ou com evidências clínicas e/ou laboratoriais de doenças febris agudas como pneumonia, otite média aguda e sinusite. Dois comitês locais de ética em pesquisa aprovaram este estudo.

O diagnóstico de dengue foi definido de acordo com os critérios do Ministério da Saúde.¹⁹ Um caso foi considerado confirmado quando atendeu aos seguintes critérios: amostra positiva na detecção de RNA viral por transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA) para verificar a existência de anticorpos IgM; soroconversão de IgM ou IgG em amostras pareadas por meio do ELISA; ou critério clínico-epidemiológico: quadro clínico compatível com dengue, relação epidemiológica com o caso de dengue confirmado e ausência de confirmação laboratorial de outros diagnósticos compatíveis com a faixa etária.¹⁹ A coleta de dados dos prontuários médicos foi feita por estudantes de medicina ou pediatras treinados para esse fim, com um formulário padronizado para este estudo.

A variável de resultado "dengue grave" foi definida como ocorrência de óbito ou uso de aminas, inotrópicos, coloides, ventilação mecânica, ventilação não invasiva, diálise peritoneal ou hemodiálise, não considerados nas classificações prevalentes na época.¹⁹ As variáveis explicativas incluíram dados sociodemográficos, histórico clínico, exame físico no primeiro dia de internação e os primeiros resultados de ensaios laboratoriais hematológicos e bioquímicos. A hipotensão arterial foi definida de acordo com a faixa etária: pressão sistólica (PAS) < 100 mmHg para crianças ≥ 12 anos, PAS < 95 mmHg para crianças ≥ 6 e < 12 anos, PAS < 90 mmHg para crianças ≥ 2 e < 6 anos, PAS < 85 mmHg para crianças ≥ 1 e < 2 anos e PAS < 70 mmHg para crianças ≥ 6 meses e < 1 ano.⁸ Em caso de anamnese, a asma relatada nos prontuários médicos não foi clinicamente classificada; o sangramento foi definido por epistaxe, gengivorragia ou gastrointestinal. No exame físico, a hemorragia grave foi definida como pulmonar ou gastrointestinal; o derrame pleural foi confirmado por raios X ou ultrassom de tórax. A albumina sérica foi avaliada como uma variável contínua e dicotômica. Por fim, usamos o limite de 3,0 g/dL e, acima disso, não havia indicação de administração de albumina. A lesão hepática foi avaliada por meio da aspartato aminotransferase (AST > 40 UI/L) e da alanina aminotransferase (ALT > 56 UI/L).

Os dados foram registrados no EpiData 3.1 (Lauritsen JM [Ed.]. EpiData Data Entry, Data Management and Basic Statistical Analysis System, Denmark) e analisados no Stata 13 (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, EUA). Calculamos frequências e proporções das variáveis e medianas categóricas com os respectivos intervalos interquartis (IIQ) para a idade em anos, tempo de febre até surgimento dos sintomas e parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos. O teste exato de Fisher foi calculado para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney, para as variáveis contínuas (distribuição anormal) para avaliar a associação entre essas variáveis e o dengue grave. Quando a associação era estatisticamente significativa ($p < 0,05$), calculamos, para as variáveis categóricas, as seguintes medidas de acurácia com os respectivos intervalos de confiança de 95%: sensibilidade (Se),

Tabela 1 Histórico clínico de crianças internadas com dengue

Variáveis	Dengue grave ^a				valor de p ^b
	Sim (n = 23)		Não (n = 122)		
	n	%	n	%	
Dor abdominal	17	73,9	83	68,0	0,633
Anorexia	8	34,8	42	34,4	1,000
Artralgia	3	13,0	4	3,3	0,080
Asma	3	13,0	3	2,5	0,050
Sangramento ^c	15	65,2	42	34,4	0,009
Tosse	2	8,7	12	9,8	1,000
Diarreia	7	30,4	27	22,1	0,424
Tontura	2	8,7	7	5,7	0,635
Dispneia	3	13,0	7	5,7	0,197
Exantema	4	17,4	19	15,6	0,763
Dor de cabeça	13	56,5	68	55,7	0,566
Hipotensão	2	8,7	6	4,9	0,613
Prurido	4	17,4	24	19,7	1,000
Letargia	12	52,2	3	2,5	< 0,001
Mialgia	7	30,4	39	32,0	1,000
Petéquias	7	30,4	29	23,8	0,599
Prostração	12	52,2	37	30,3	0,055
Dor retro-orbital	3	13,0	12	9,8	0,708
Vômito	17	73,9	95	77,9	0,786

^a Dengue grave: óbito, uso de aminas, inotrópicos, coloides, ventilação não invasiva ou mecânica, diálise peritoneal ou hemodiálise.

^b Teste exato de Fisher.

^c Histórico de epistaxe, gengivorragia ou sangramento gastrointestinal.

especificidade (Sp), valores preditivos positivo e negativo (PPV e NPV) e razões de verossimilhança positiva e negativa (RVP e RVN). Valores adequados foram definidos como RVP > 5 e RVN ≤ 0,20. Quanto às variáveis contínuas, fizemos a curva característica de operação do receptor (ROC) para estimar a área sob a curva (AUC) com o respectivo intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Das 164 crianças internadas com suspeita de dengue, 19 foram excluídas: um diagnóstico de dengue foi descartado pelos resultados laboratoriais, três já apresentaram condição clínica compatível com a síndrome do choque da dengue no dia de internação e 15 foram descartados devido ao diagnóstico de outras doenças ou falta de informações sobre o prontuário do paciente. A amostra final incluiu 145 pacientes, a maioria dos quais era do sexo feminino (53,1%), negro ou pardo (56,6%), residente na cidade do Rio de Janeiro (74,5%) e com pelo menos uma consulta médica anterior (88,3%). A maioria das crianças tinha 2 a 11 anos (69%), 21,4% tinham 12 ou mais anos e 9,2% tinham menos de 2 anos. Somente três pacientes apresentaram histórico anterior de dengue, dos quais nenhum foi classificado como dengue grave. Dos 145 casos, 97 foram confirmados por laboratório e 48 por critérios clínicos-epidemiológicos, sem diferença estatística entre dengue grave e não ($p = 0,436$).

Os pacientes com evolução para dengue grave representavam 15,9% da amostra. Ambos os grupos eram

representados majoritariamente por crianças de 2 a 11 anos (Grave = 78,3% e Não Grave = 67,2%), sem diferença estatística entre as menores de 2 anos e as com entre 12 e 18 anos (valor de $p = 0,167$ do teste exato de Fisher). A duração da febre em dias foi ligeiramente menor nesse subgrupo de pacientes (Grave: Duração média = 3,0, IIQ = 2,0-4,5; Não Grave: Duração média = 4,0, IIQ = 3,0-5,0; valor de $p = 0,062$). O histórico de asma ($p = 0,051$), o relato de letargia ou sangramento e a identificação de letargia, dispneia, irritabilidade, sangramento, distensão abdominal, edema, sons respiratórios alterados ou derrame pleural no exame físico na internação hospitalar foram mais frequentes em pacientes com resultados graves (tabelas 1 e 2).

Os casos que evoluíram para dengue grave apresentaram valores mais baixos de hematócritos, hemoglobinas, contagem de plaquetas e albumina sérica do que outras formas, ao passo que a contagem de leucócitos era maior no dengue grave. Em ambos os grupos, os níveis de AST eram elevados, ao passo que a ALT estava abaixo da faixa normal ($p > 0,05$) (tabela 3).

Embora presente em apenas metade dos casos de dengue grave, a letargia, relatada no histórico ou identificada no exame físico inicial, foi o único sinal clínico com as maiores razões de verossimilhança positivas (LR+ = 21,2 e 19,4, respectivamente) (tabela 4). A presença de irritabilidade e o histórico de asma foram associados a um aumento moderado na probabilidade de evolução para dengue grave (LR+ = 5,3 e 6,63, respectivamente). O derrame pleural e a distensão abdominal foram os sinais com a maior sensibilidade (82,6%) e o valor preditivo negativo (95,3% e 96,1%), além do menor LR- (0,26 e 0,22). A área sob a curva da contagem total

Tabela 2 Primeiro exame clínico de crianças internadas com dengue

Exame físico	Dengue grave ^a				valor de p ^b
	Sim (n = 23)		Não (n = 122)		
	n	%	n	%	
Sons respiratórios anormais	18	78,3	42	34,4	<0,001
Distensão abdominal	19	82,6	24	19,7	<0,001
Dor abdominal	18	78,3	81	66,4	0,333
Desidratação	5	21,7	33	27,0	0,797
Dispneia	7	30,4	11	9,0	0,010
Edema	11	47,8	20	16,4	0,002
Exantema	2	8,7	12	9,8	1,000
Hepatomegalia	9	39,1	28	23,0	0,120
Irritabilidade	5	21,7	4	3,3	0,005
Letargia	11	47,8	3	2,5	<0,001
Petéquiias	8	34,8	41	33,6	1,000
Derrame pleural ^c	19	82,6	40	32,8	<0,001
Hemorragia grave ^d	11	47,8	15	12,3	<0,001

^a Dengue grave: óbito, uso de aminas, inotrópicos, coloides, ventilação não invasiva ou mecânica, diálise peritoneal ou hemodiálise.

^b Teste exato de Fisher.

^c Confirmado por raios X ou ultrassom de tórax.

^d Hemorragia gastrointestinal ou pulmonar.

Tabela 3 Mediana e intervalo interquartil (IIQ) do primeiro exame laboratorial de crianças internadas com dengue

Variáveis	Dengue grave ^a				valor de p ^b
	Sim (n = 23)		Não (n = 122)		
	n	Mediana (IIQ)	n	Mediana (IIQ)	
AST (UI/L)	22	81,0 (67,0-118,0)	98	84,0 (58,0-118,0)	0,812
ALT (UI/L)	21	32,0 (25,0-80,0)	97	37,0 (23,0-64,0)	0,819
Hemoglobina	23	12,9 (11,1-14,3)	116	13,9 (12,5-15,2)	0,019
Hematócrito (%)	23	36,0 (31,8-41,0)	122	40,6 (36,7-44,4)	0,008
Leucócitos (x 1000/mm ³)	23	6,79 (4,31-8,84)	119	5,0 (3,3-6,97)	0,028
Plaquetas (x 1000/mm ³)	23	34,0 (20,0-44,0)	122	36,95 (27,0-76,8)	0,049
Albumina sérica (g/dL)	21	2,7 (2,3-3,0)	104	3,3 (3,0-3,7)	< 0,001

AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase.

^a Dengue grave: óbito, uso de aminas, inotrópicos, coloides, ventilação não invasiva ou mecânica, diálise peritoneal ou hemodiálise.

^b Teste de Mann-Whitney.

de leucócitos foi 0,645 (0,526-0,765). A duração da febre e outros valores laboratoriais apresentaram $AUC \leq 0,5$ (dados não apresentados). A distensão abdominal e o derrame pleural foram os sinais com a maior sensibilidade ($Se = 82,6\%$) e valor preditivo negativo (96,1% e 95,3%, respectivamente), além das menores razões de verossimilhança negativas (0,22 e 0,26, respectivamente).

Discussão

Este estudo mostrou que a letargia, relatada no histórico ou identificada no exame físico, foi o sinal clínico que mais bem discrimina pacientes que evoluem para dengue grave. Asma e irritabilidade apresentaram razões de verossimilhança positivas moderadas, envolveram maior probabilidade de dengue grave quando presentes. O derrame pleural e a

distensão abdominal apresentaram as menores razões de verossimilhança negativas, o que significa que os pacientes sem esses sinais na internação hospitalar estavam menos propensos a evoluir para dengue grave. Contudo, a evolução clínica corrobora a importância do diagnóstico precoce, se considerarmos a rápida evolução do dengue, em que o período mais crítico é o da defervescência.^{20,21} O sangramento era mais frequente em casos de dengue grave, porém não atingiu boa acurácia.

Nossos resultados são semelhantes àqueles de outros estudos que demonstram que a letargia,^{17,22} irritabilidade,¹⁷ distensão abdominal e o derrame pleural^{10,11} estavam associados a gravidade. Contudo, a contagem de hematócritos era menor em pacientes com dengue grave. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que 88,3% de nossos pacientes foram encaminhados por outros serviços de saúde e podem ter recebido reposição de líquidos antes da internação. Um

Tabela 4 Acurácia dos sinais e sintomas clínicos identificados na anamnese do ou no primeiro exame físico de crianças internadas com dengue grave^a

Variáveis	Se % (IC de 95%)	Sp % (IC de 95%)	PPV % (IC de 95%)	NPV % (IC de 95%)	RVP (IC de 95%)	RVN (IC de 95%)
Histórico de asma	13,0 (2,8-33,6)	97,5 (93,0-99,5)	50,0 (11,8-88,2)	85,6 (78,7-91,0)	5,30 (1,14-24,70)	0,89 (0,76-1,05)
Histórico de sangramento ^b	65,2 (42,7-83,6)	65,6 (56,4-73,9)	26,3 (15,5-39,7)	90,9 (82,9-96,0)	1,89 (1,29-2,79)	0,53 (0,30-0,94)
Histórico de letargia	52,2 (30,6-73,2)	97,5 (93,0-99,5)	80,0 (51,9-95,7)	91,5 (85,4-95,7)	21,2 (6,49-69,30)	0,49 (0,32-0,75)
Distensão abdominal	82,6 (61,2-95,0)	80,3 (72,2-87,0)	44,2 (29,1-60,1)	96,1 (90,3-98,9)	4,20 (2,80-6,29)	0,22 (0,09-0,53)
Sons respiratórios anormais	78,3 (56,3-92,5)	65,6 (56,4-73,9)	30,0 (18,8-43,2)	94,1 (86,8-98,1)	2,27 (1,64-3,15)	0,33 (0,15-0,73)
Dispneia	30,4 (13,0-52,9)	91,0 (84,4-95,4)	38,9 (17,3-64,3)	87,4 (80,3-92,6)	3,38 (1,46-7,79)	0,76 (0,58-1,01)
Edema	47,8 (26,8-69,4)	83,6 (75,8-89,7)	35,5 (19,2-54,6)	89,5 (82,3-94,4)	2,92 (1,62-5,24)	0,62 (0,42-0,93)
Irritabilidade	21,7 (7,5-43,7)	96,7 (91,8-99,1)	55,6 (21,2-86,3)	86,8 (79,9-92,0)	6,63 (1,92-22,8)	0,81 (0,65-1,01)
Letargia	47,8 (26,8-69,4)	97,5 (93,0-99,5)	78,6 (49,2-95,3)	90,8 (84,5-95,2)	19,40 (5,88-64,30)	0,54 (0,36-0,79)
Derrame pleural ^c	82,6 (61,2-95,0)	67,2 (58,1-75,4)	32,2 (20,6-45,6)	95,3 (88,5-98,7)	2,52 (1,84-3,46)	0,26 (0,10-0,64)
Albumina sérica < 3,0g/dL	60,9 (38,5-80,3)	78,7 (70,4-85,6)	35,0 (20,6-51,7)	91,4 (84,4-96,0)	2,86 (1,78-4,58)	0,50 (0,30-0,84)
Hemorragia grave ^d	47,8 (26,8-69,4)	87,7 (80,5-93,0)	42,3 (23,4-63,1)	89,9 (83,0-94,7)	3,89 (2,06-7,36)	0,60 (0,40-0,88)

Se, sensibilidade; Sp, especificidade; PPV, valor preditivo positivo; NPV, valor preditivo negativo; RVP, razão de verossimilhança positiva; RVN, razão de verossimilhança negativa; IC de 95%, Intervalo de confiança de 95%.

^a Dengue grave: óbito, uso de aminas, inotrópicos, coloides, ventilação não invasiva ou mecânica, diálise peritoneal ou hemodiálise.

^b Histórico de epistaxe, gengivorragia ou sangramento gastrointestinal.

^c Confirmado por raios X ou ultrassom de tórax.

^d Hemorragia gastrointestinal ou pulmonar.

estudo conduzido na República Dominicana constatou que a anemia estava associada ao dengue grave.²³

A albumina sérica era menor no grupo com o pior resultado, também encontrado em outro estudo brasileiro.²⁴ Esse resultado está de acordo com a patogênese do dengue, em que a lesão endotelial com extravasamento plasmático resultante é o marcador mais importante da evolução para formas graves, principalmente em crianças.²⁵ Os altos níveis séricos de AST em nossa amostra pediátrica estavam de acordo com outros dois estudos.^{24,26}

Em nosso estudo, embora o sangramento fosse mais frequente em caso graves, ambos os grupos apresentaram trombocitopenia. A ausência de associação entre a trombocitopenia e o sangramento também foi constatada em uma amostra de crianças internadas do Sri Lanka.²⁶ A contagem de leucócitos era maior no dengue grave, associação incompatível com outros dois estudos.^{26,27}

Este estudo tem pontos fortes e limitações. O ponto forte do estudo é a avaliação de um amplo conjunto de sinais e sintomas clínicos, bem como de exames laboratoriais que usam as medidas de acurácia atualmente recomendadas.²⁸ Além disso, o critério adotado neste estudo para o dengue grave foi definido pelo óbito ou por intervenções médicas e minimizou, assim, o viés de incorporação de diagnósticos. A maioria dos estudos^{11,17,29} estava limitada a avaliar a razão de chance e adotar critérios compostos que consistiam em uma ou mais variáveis preditivas. O tamanho de nossa amostra era semelhante a outros estudos de base hospitalar com crianças.^{24,26,27} Contudo, também havia algumas limitações, como superestimação da acurácia do diagnóstico de derrame pleural, cuja presença pode determinar o uso de ventilação mecânica. O estudo também foi retrospectivo²⁸ e a generalização dos resultados está limitada a crianças em idade escolar internadas.

Concluindo, este estudo mostrou que a letargia, distensão abdominal e o derrame pleural foram os sinais com maior acurácia diagnóstica; e que sangramento, hemorragia grave, hemoconcentração e trombocitopenia não foram associados à gravidade em nosso ambiente. Assim, em hospitais de referência pediátricos, a ausência de hemoconcentração não implica ausência de extravasamento plasmático, principalmente em pacientes que receberam reposição de líquidos anterior. Nesse cenário, a hipoalbuminemia e o derrame pleural representaram melhores marcadores de dengue grave. Além disso, os resultados relacionados a letargia e derrame pleural foram compatíveis com os sinais de alerta listados na classificação de dengue revisada da OMS de 2009.³⁰

Esses achados podem contribuir para o conhecimento sobre a epidemiologia clínica do dengue em crianças internadas em hospitais de referência pediátricos. Futuros estudos prospectivos devem incluir crianças em estágios iniciais da doença para identificar sinais precoces de gravidade, mais adequados para a gestão de casos no cuidado primário.

Financiamento

Rede Dengue Fiocruz e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) [bolsa número E-26/110.964/2013 – APQ1].

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A Carlos Augusto Ferreira de Andrade por seus comentários e a Christopher Robert Peterson pela tradução para o inglês.

Referências

- 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.
- Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2520.
- Witayathawornwong P. DHF in infants, late infants and older children: a comparative study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36:896–900.
- Capeding RZ, Brion JD, Caponpon MM, Gibbons RV, Jarman RG, Yoon IK, et al. The incidence, characteristics, and presentation of dengue virus infections during infancy. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:330–6.
- Halstead SB, Lum LC. Assessing the prognosis of dengue-infected patients. *F1000 Med Rep*. 2009;1:73.
- Gutiérrez G, Gresh L, Pérez MÁ, Elizondo D, Avilés W, Kuan G, et al. Evaluation of the diagnostic utility of the traditional and revised WHO dengue case definitions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2385.
- 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. *Pathog Glob Health*. 2012;106:94–101.
- Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32:5–9.
- Gupta P, Khare V, Tripathi S, Nag VL, Kumar R, Khan MY, et al. Assessment of World Health Organization definition of dengue hemorrhagic fever in North India. *J Infect Dev Ctries*. 2010;4:150–5.
- Pongpan S, Wisitwong A, Tawichasri C, Patumanond J, Namwongprom S. Development of dengue infection severity score. *ISRN Pediatr*. 2013;2013:845876.
- Giraldo D, Sant'Anna C, Périssé AR, March Mde F, Souza AP, Mendes A. Characteristics of children hospitalized with dengue fever in an outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105:601–3.
- Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:1059–62.
- Kittigul L, Pitakarnjanakul P, Sujirarat D, Siripanchon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2007;39:76–81.
- Potts JA, Gibbons RV, Rothman AL, Srikiatkachorn A, Thomas SJ, Supradish PO, et al. Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e769.

16. Tanner L, Schreiber M, Low JG, Ong A, Tolfvenstam T, Lai YL, et al. Decision tree algorithms predict the diagnosis and outcome of dengue fever in the early phase of illness. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2:e196.
17. 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.
18. Kohn MA, Carpenter CR, Newman TB. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. *Acad Emerg Med*. 2013;20:1194–206.
19. Brasil. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
20. Halstead SB, Lan NT, Myint TT, Shwe TN, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:1474–9.
21. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:566–72.
22. Tantracheewathorn T, Tantracheewathorn S. Risk factors of dengue shock syndrome in children. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:272–7.
23. Mena Lora AJ, Fernandez J, Morales A, Soto Y, Feris-Iglesias J, Brito MO. Disease severity and mortality caused by dengue in a Dominican pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90:169–72.
24. Pires Neto Rda J, de Sá SL, Pinho SC, Pucci FH, Teófilo CR, Evangelista PD, et al. Dengue infection in children and adolescents: clinical profile in a reference hospital in northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46:765–8.
25. Elling R, Henneke P, Hatz C, Hufnagel M. Dengue fever in children: where are we now? *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1020–2.
26. Malavige GN, Ranatunga PK, Velathanthiri VG, Fernando S, Karunatilaka DH, Aaskov J, et al. Patterns of disease in Sri Lankan dengue patients. *Arch Dis Child*. 2006;91:396–400.
27. Khan E, Khat M, Khan N, Nasir A, Ayub S, Hasan R. Demographic and clinical features of dengue fever in Pakistan from 2003–2007: a retrospective cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2010;5:e12505.
28. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ*. 2003;326:41–4.
29. Potts JA, Thomas SJ, Srikiatkachorn A, Supradish PO, Li W, Nisalak A, et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:781–8.
30. World Health Organization (WHO), Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Genève: WHO; TDR; 2009.