

Diretrizes Clínicas da ABRAMEDE para o Manejo de Dengue em Pacientes Adultos na Emergência

Lucas Oliveira J. e Silva¹, Rafael von Hellmann², Ian Ward A. Maia³, Rodrigo Brandão⁴, Daniel Schubert⁵, Júlio Marchini⁴, Uri Adrian Prync Flato⁶, Patrícia Lopes⁷, Ariane Coester⁸, Maria Camila Lunardi⁹, Hamilton Rocha¹⁰, Vinicius Ortigosa Nogueira¹¹, Kaile de Araújo Cunha¹², Vitor Benincá¹³, Julio César Garcia Alencar¹⁴, Hélio Penna Guimarães⁴

¹ Departamento de Emergência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

² Departamento de Medicina de Emergência, Monash Health, Melbourne, Austrália.

³ Departamento de Medicina de Emergência, Mayo Clinic, Rochester, MN, Estados Unidos.

⁴ Disciplina de Emergências Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Departamento de Emergência, Hospital Municipal Souza Aguiar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

⁶ Faculdade Israelita de Ciências em Saúde Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

⁷ Departamento de Emergência, Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

⁸ Departamento de Emergência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

⁹ Hospital São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ Departamento de Medicina Intensiva, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

¹¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, RO, Brasil.

¹² Hospital UDI Rede D'Or, São Luís, MA, Brasil.

¹³ Hospital Materno Infantil Santa Catarina, Criciúma, SC, Brasil.

¹⁴ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Bauru, Bauru, SP, Brasil.

Autor correspondente

Lucas Oliveira J. e Silva

Resumo

No Brasil, a dengue é a arbovirose mais significativa e um dos principais motivos de consultas em Departamentos de Emergência (DEs). Em 2024, o país vem enfrentando um número recorde de casos, exacerbando a superlotação das emergências. Diante da grave epidemia, é crucial aprimorar o manejo clínico para evitar a evolução para formas graves da doença e reduzir a mortalidade. Esta diretriz clínica é dedicada ao manejo de pacientes adultos com suspeita ou quadro confirmado de dengue na emergência, seja em DEs hospitalares ou unidades de pronto atendimento. A elaboração desta diretriz ocorreu entre fevereiro, março e abril de 2024, por um painel de 16 especialistas. Adotou-se a metodologia GRADE, que segue um processo envolvendo: (1) o desenvolvimento de revisões sistemáticas para as questões prioritizadas; (2) a avaliação da certeza das evidências; (3) a formulação de recomendações utilizando o framework GRADE *evidence-to-decision* (EtD). A metodologia GRADE-ADOLOPMENT também foi utilizada para adotar e/ou adaptar revisões sistemáticas e recomendações de outras diretrizes aplicáveis. Dez perguntas clínicas foram prioritizadas e respondidas, sendo geradas recomendações com força e nível de evidência variados. Esta é a primeira diretriz da ABRAMEDE que emprega a metodologia GRADE para fornecer respostas claras e baseadas em evidências às perguntas consideradas mais críticas por especialistas no manejo de pacientes adultos com dengue nas emergências.

Introdução

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica e dinâmica, endêmica em várias partes do mundo, incluindo o Brasil, onde os casos são registrados ao longo do ano, com picos sazonais nos períodos mais quentes e chuvosos. Causada por um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, e DENV-4), pertencentes ao gênero *Flavivirus*, a doença é transmitida principalmente por

mosquitos fêmea da espécie *Aedes aegypti*. Este vetor é também responsável pela transmissão de outras arboviroses, como Zika, Chikungunya e Febre Amarela.¹⁻³

A infecção pelo vírus da dengue pode se manifestar clinicamente de várias formas, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, na forma de síndrome de choque, condição potencialmente fatal.⁴ A diversidade viral, juntamente com fatores do hospedeiro e do vetor, influencia o risco de infecção, o desenvolvimento da doença e sua gravidade. A existência de proteção cruzada temporária entre os quatro sorotipos do DENV diminui e desaparece nos meses seguintes à infecção, expondo indivíduos em áreas endêmicas ao risco de reinfeção por qualquer um dos sorotipos.¹⁻³

No Brasil, a dengue apresenta uma relevância epidemiológica significativa, evidenciada pelos dados de monitoramento das arboviroses do Ministério da Saúde. Em 2023, foram registrados 1.658.814 casos prováveis de dengue, um número que aumentou drasticamente em 2024, alcançando 2.321.050 casos até a 12ª semana epidemiológica.⁵ O país observou um pico recorde de mortalidade devido à dengue em 2023, com 1.094 óbitos, número que continua alarmante em 2024, com 831 óbitos registrados apenas até o final de março. Essa tendência de surtos cíclicos, com ocorrências a cada 3 a 5 anos, e o aumento recente nos registros de óbitos destacam a gravidade da situação epidemiológica.

As causas principais de morte por dengue, de acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), incluem o não reconhecimento da doença, choque prolongado não identificado, hemorragia oculta, sobrecarga volêmica, falência hepática e infecções nosocomiais.⁶ Além disso, a análise das comorbidades em pacientes graves que evoluem a óbito revela a presença de condições como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, uso de antiplaquetários e complicações relacionadas à gestação, bem como infecções bacterianas coexistentes e outras doenças, indicando a complexidade no manejo desses pacientes.

Dentre as causas de morte, o não reconhecimento da doença e o choque prolongado não reconhecido emergem como uns dos fatores mais críticos, sublinhando a importância do diagnóstico precoce e do manejo adequado, principalmente através da reposição volêmica, um pilar fundamental no tratamento da dengue. Essa realidade ressalta a necessidade crucial dos médicos

emergencistas na identificação e intervenção imediatas, estabelecendo a importância desta diretriz elaborada pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) para o manejo de pacientes adultos com dengue em ambientes de emergência.

Escopo e propósito da diretriz

O público-alvo desta diretriz inclui profissionais de saúde responsáveis pela avaliação e manejo de pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) atendidos em unidades de pronto atendimento (UPAs), serviços ou Departamentos de Emergência (DEs), que se apresentam com quadros suspeitos ou confirmados de infecção aguda pelo vírus da dengue. Apesar de existirem recomendações do Ministério da Saúde,⁴ a ABRAMEDE considera que há uma necessidade de gerar recomendações mais específicas, baseadas em evidências, e focadas em preencher as lacunas existentes no atendimento desses pacientes na emergência. Nesse sentido, a Comissão de Diretrizes Clínicas da ABRAMEDE reuniu um grupo de trabalho para coletar e analisar as evidências existentes sobre manejo de pacientes adultos com dengue na emergência, seguindo o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),⁷ metodologia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para criação de diretrizes clínicas.

Metodologia

Composição do grupo

A equipe responsável pela diretriz foi composta por 16 médicos (3 mulheres [18.8%], 14 titulados em Medicina de Emergência [87.5%]) de diversas regiões do Brasil (Sul, Sudeste, Norte e Nordeste). Dentre os membros, quatro possuíam experiência em revisões sistemáticas e um era metodologista treinado no método GRADE. Todos os integrantes do grupo receberam orientações específicas sobre o processo de desenvolvimento da diretriz e participaram de, pelo menos, uma das reuniões do painel ou contribuíram para o processo de elaboração do documento.

A elaboração desta diretriz ocorreu entre fevereiro, março e abril de 2024, em resposta à urgência trazida por uma epidemia e à necessidade de desenvolver rapidamente uma diretriz aplicável. Para a criação das recomendações, adotou-se a metodologia GRADE, que segue um processo passo a passo envolvendo: (1) o desenvolvimento ou identificação de revisões sistemáticas recentes para as questões priorizadas; (2) a avaliação da certeza das evidências; (3) a formulação de recomendações utilizando o framework GRADE *evidence-to-decision* (EtD), que considera dez domínios principais: importância do problema, efeitos benéficos e prejudiciais, qualidade das evidências, valores dos stakeholders, balanço entre os efeitos benéficos e prejudiciais, recursos, equidade, aceitabilidade e viabilidade. Diante desse contexto, os metodologistas organizaram duas reuniões principais, concentrando-se em discutir os aspectos cruciais do framework GRADE EtD.⁸

Declaração e manejo de conflitos de interesse

Todos os participantes do painel declararam seus conflitos de interesse por meio de um formulário padronizado pela Comissão de Diretrizes Clínicas da ABRAMEDE. Os detalhes deste formulário estão disponíveis no *Apêndice 1*.

Definições da população de interesse da diretriz

A população de interesse abrange pacientes atendidos em serviços de emergência, sejam eles UPAs ou DEs hospitalares, que apresentem casos suspeitos ou confirmados de dengue. A terminologia adotada baseia-se na classificação de 2009 da OMS, que distingue dengue em "sem sinais de alarme", "com sinais de alarme" e "dengue grave".⁹ Além disso, como a população de interesse nas perguntas menciona "quadros suspeitos ou confirmados de dengue", essas definições foram utilizadas conforme o documento de 2024 publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil.⁴

- **Caso suspeito de dengue:** Indivíduo residente ou que tenha viajado para áreas endêmicas, apresentando febre de 2 a 7 dias e duas ou mais das

seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, artralgias, cefaleia, dor retro-orbital, petéquias, prova do laço positiva e/ou leucopenia.

- **Caso suspeito de dengue com sinais de alarme:** Caso de dengue na fase de defervescência da febre que exhibe um ou mais dos seguintes sinais: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico), hipotensão postural/lipotímia, hepatomegalia significativa, sangramento de mucosa, letargia/irritabilidade e/ou aumento progressivo do hematócrito.
- **Caso suspeito de dengue grave:** Caso de dengue apresentando condições como choque ou desconforto respiratório devido a extravasamento grave de plasma, sangramento grave conforme avaliação médica ou comprometimento grave de órgãos.
- **Caso confirmado de dengue:** Casos suspeitos podem ser confirmados por critério laboratorial (detecção de proteína NS1, isolamento viral, RT-PCR, detecção de IgM ELISA, ou aumento nos títulos de anticorpos no PRNT/IH) ou por vínculo clínico-epidemiológico, especialmente em cenários de resultados laboratoriais inconclusivos ou impossibilidade de confirmação específica.
 - Dada a similaridade entre os vírus dengue (DENV) e Zika (ZIKV), a possibilidade de reação cruzada nos testes sorológicos deve ser considerada, podendo resultar em um diagnóstico laboratorial inconclusivo. Em casos onde a confirmação laboratorial específica não é possível, a confirmação pode se dar por vínculo epidemiológico com um caso laboratorialmente confirmado, após avaliação da distribuição espacial dos casos.

Seleção de perguntas chaves

Durante a fase inicial de elaboração da diretriz, todos os membros do painel e outros integrantes da diretoria da ABRAMEDE tiveram a oportunidade de sugerir questões a serem abordadas, de acordo com o formato PICO (população, intervenção, comparação, desfechos). O foco estava em endereçar perguntas

pertinentes aos médicos que atendem pacientes com suspeita ou dengue confirmada em contextos de emergência, seja em UPAs ou em DEs de hospitais.

Uma consideração importante para o painel foi a viabilidade da diretriz para médicos emergencistas e pacientes em diferentes cenários de prática. O grupo optou por limitar o número de questões a 10 (dez), levando em consideração o tempo e os recursos disponíveis para a criação de uma diretriz seguindo a metodologia GRADE. A existência de uma diretriz recente da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e da OMS,¹⁰ que permitiu a aplicação do processo de GRADE ADOLOPMENT, também facilitou a inclusão de 10 questões, já que 7 delas já contavam com revisões sistemáticas disponíveis para serem utilizadas nesta diretriz.

Seleção de desfechos de interesse

Para as perguntas vinculadas à estratificação de risco e/ou prognóstico, o desfecho principal selecionado foi a incidência de dengue grave. Em relação às perguntas sobre terapias, o principal desfecho de interesse foi a mortalidade, mas outros desfechos também foram levados em consideração, tais como a incidência de choque, sobrecarga volêmica, sangramento e eventos adversos, variando conforme a especificidade de cada questão abordada.

Síntese de evidência, avaliação da qualidade e desenvolvimento das recomendações

Das 10 perguntas priorizadas pelo painel, 7 já tinham revisões sistemáticas associadas publicadas junto à diretriz da OMS/OPAS de 2022.¹⁰ A síntese de evidências provenientes dessas revisões foi adotada para informar o painel sobre essas questões específicas.

Quanto às 3 perguntas restantes, que abordavam o uso de ultrassonografia à beira do leito, utilização de drogas vasoativas e agentes reversores no manejo do choque hemorrágico por dengue, uma busca detalhada na literatura foi realizada com o auxílio de uma bibliotecária médica da Mayo Clinic especializada em revisões sistemáticas. As pesquisas foram conduzidas em fevereiro de 2024 em ClinicalTrials.gov (desde 2000), Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials (desde 1991), Ovid Embase (desde 1974), Ovid Medline (desde 1946, incluindo pré-

publicações, em processo e outras citações não indexadas), SciELO Citation Index (desde 2002), Scopus (desde 1788), Web of Science Core Collection (desde 1975 para Science Citation Index Expanded e desde 2015 para Emerging Sources Citation Index) e o registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde ICTRP (desde 2005).

Palavras-chave específicas (incluindo para termos relacionados ao cuidado desses pacientes no cenário específico da emergência) foram utilizadas de acordo com cada pergunta em questão, e os detalhes dessas buscas estão disponíveis no *Apêndice 2*. Este processo assegurou que a elaboração das recomendações fosse fundamentada nas melhores evidências disponíveis, priorizando a aplicabilidade e relevância das orientações para a prática clínica em serviços de emergência.

Após a síntese das evidências disponíveis nas revisões sistemáticas, a certeza das evidências foi avaliada utilizando o método GRADE. O método GRADE oferece uma abordagem transparente para avaliar a certeza das evidências no nível do desfecho, baseando-se em oito critérios: risco de viés (falhas metodológicas), inconsistência (heterogeneidade entre os estudos), indireção (estudos conduzidos em populações diferentes da população originalmente pretendida), imprecisão (intervalos de confiança largos resultantes de estudos subdimensionados ou com amostras pequenas), viés de publicação, magnitude do efeito, efeitos dose-resposta e viés de confusão. Após essa avaliação, o nível de evidência é dividido em "muito baixo", "baixo", "moderado" ou "alto". (*Tabela 1*)

Tabela 1. Nível de evidência conforme o sistema GRADE¹¹.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa de efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa

		de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há um importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Quando as revisões sistemáticas da diretriz da OMS/OPAS de 2022 foram empregadas, o nível de evidência do GRADE foi mantido conforme originalmente estabelecido, sendo adaptado apenas quando necessário. Para as revisões sistemáticas "de novo" realizadas, seguiu-se a lógica acima mencionada, garantindo que a avaliação da qualidade das evidências fosse consistente e rigorosa, permitindo uma fundamentação sólida para as recomendações da diretriz.

Também de acordo com o GRADE, as recomendações podem ser fortes ou fracas, a favor ou contra uma certa intervenção. (*Tabela 2*)

Tabela 2. Força da recomendação conforme sistema GRADE e suas implicações para os diferentes públicos-alvo.¹¹

Público-alvo	Recomendação "forte"	Recomendação "fraca"
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	São necessários debates substanciais e envolvimento das partes interessadas.
Profissionais	A maioria dos indivíduos desejaria que a	Grande parte dos indivíduos desejaria que a

	intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	intervenção fosse indicada; contudo, alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação.
Pacientes	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com seus valores e preferências.

Processo de adaptação (GRADE-ADOLPMENT)

Para 7 das 10 questões prioritárias, o processo de GRADE ADOLPMENT¹² foi utilizado para adotar e/ou adaptar as recomendações presentes na diretriz da OMS/OPAS, empregando as revisões sistemáticas já disponíveis.¹⁰ Um dos motivos para essa adaptação foi o contexto específico da diretriz da OMS, elaborada sob a perspectiva da América Latina, o que a torna particularmente aplicável ao Brasil. Para as outras três questões, foram conduzidas revisões sistemáticas "de novo", garantindo uma análise abrangente e atualizada da literatura. Este procedimento garantiu que as recomendações estivessem embasadas nas melhores evidências disponíveis.

Na elaboração desta diretriz, o painel deu especial atenção à realidade dos serviços de emergência brasileiros, buscando assegurar a relevância e aplicabilidade das recomendações no contexto nacional. Essa abordagem não só buscou adaptar as práticas internacionais mais eficazes, mas também garantir sua efetiva implementação no Brasil, levando em conta as particularidades locais e a disponibilidade de recursos. O foco na diretriz da OMS/OPAS, já direcionada para a

realidade latino-americana, facilitou a adaptação das recomendações para atender às necessidades específicas do Brasil.

Tabela 3. Processo de adotar e/ou adaptar recomendações conforme sistema GRADE¹².

Passo-a-passo do GRADE-ADOLPMENT
<p>1) Os tópicos são identificados avaliando diretrizes existentes com credibilidade ou sínteses de evidências, antes ou depois de estabelecer prioridades por um grupo de trabalho que envolva partes interessadas relevantes.</p> <p>2) As perguntas clínicas são priorizadas com base nas necessidades e prioridades locais.</p> <p>3) Diretrizes existentes são identificadas por meio de buscas na literatura e outros meios (ou sugeridas por uma entidade que requer diretrizes, como um ministério) - devem ser relevantes, ter credibilidade, recentes, idealmente baseadas no GRADE.</p> <p>4) Recomendações que correspondem às perguntas priorizadas são procuradas dentro de uma diretriz.</p> <p>5) Uma recomendação correspondente existe ou não.</p> <p>6) Identificar se as revisões sistemáticas existentes precisam ser atualizadas: por exemplo, desatualizadas, incompletas, outros desfechos?</p> <p>7) A diretriz de origem possui um framework de evidência para decisão (evidence-to-decision framework) concluído?</p> <p>8) Se não, um deve ser desenvolvido com base nas informações existentes que explicam a justificativa para a recomendação (que deve estar lá se considerada credível).</p> <p>9) Se os frameworks de evidência para decisão estiverem disponíveis, as avaliações devem ser revisadas e concordadas ou não, indicando razões para discordância (por exemplo, novas evidências).</p> <p>10) Uma recomendação adotada é desenvolvida com base nas avaliações do framework de evidência para decisão.</p> <p>11) A recomendação será semelhante à recomendação de origem?</p> <p>12) Adotar: a recomendação é a mesma que a recomendação de origem.</p>

13) Adaptar: a recomendação foi alterada para se adequar ao contexto.

15) Seguindo o exposto acima, uma nova recomendação foi desenvolvida.

Uso de evidências indiretas

A metodologia GRADE permite o uso de evidências indiretas.¹³ Diante da falta de recomendações específicas do GRADE para definir "evidência indireta" ou distingui-la de "evidência direta", optamos por seguir a definição da *Society for Academic Emergency Medicine* (SAEM) usada nas diretrizes do GRACE (*Guidelines for Reasonable and Appropriate Care in the Emergency Department*). "Evidência direta" seria aquela que correspondesse a cada elemento da questão PICO específica para o manejo de dengue. Se qualquer elemento da pesquisa publicada diferisse da questão PICO, tal estudo seria considerado como "evidência indireta".

PRE-PRINT

Pergunta 1

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ultrassonografia à beira do leito deve ser utilizada para auxiliar na identificação de pacientes com sinais de alarme? Se sim, quais achados possuem valor prognóstico?

Recomendações

1. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ABRAMEDE sugere a utilização da ultrassonografia à beira do leito para auxiliar na identificação de pacientes com sinais de alarme.

(recomendação fraca; nível de evidência: muito baixo)

- Considerações relevantes:
 - A ultrassonografia à beira do leito deve ser realizada por médico capacitado.
 - Achados com valor prognóstico e sugestivos de extravasamento capilar incluem presença de derrame cavitário (ascite, derrame pleural e/ou derrame pericárdico) e/ou espessamento da parede da vesícula biliar (geralmente > 3 mm).
 - Esses achados são mais comumente presentes na fase crítica (defervescência) da doença, já que representam um possível extravasamento capilar.
 - Em pacientes sem achados clínicos de alto risco detectados pela história/exame físico e sem condições especiais, a ABRAMEDE não considera obrigatória a realização da ultrassonografia à beira do leito, especialmente se a realização desse exame prolongar sem necessidade o tempo de permanência na emergência.

Sumário das Evidências

A revisão sistemática realizada para essa diretriz encontrou 75 artigos dos quais 30 foram avaliados em texto completo para verificar os critérios de elegibilidade por 2 revisores independentes. Desses 30, 16 foram excluídos, sendo que 9 desses artigos eram exclusivamente na população pediátrica.¹⁴⁻²² Mais

detalhes sobre a relevância da evidência indireta vindo da população pediátrica são mencionados adiante no texto. Outras causas para exclusão de artigos foram resumos de congresso, língua chinesa, protocolos de estudo e estudos não originais (Ex.: outras revisões). Após a revisão, 14 estudos que avaliaram o uso da ultrassonografia em pacientes adultos com quadro suspeito ou confirmado de dengue foram incluídos. A média de idade dos pacientes incluídos nos estudos variou entre 21,5 a 49 anos, e os países envolvidos incluíram Paquistão²³⁻²⁵, Brasil²⁶, Malásia^{27,28}, Indonésia²⁹, Sri Lanka³⁰, México³¹, Índia³²⁻³⁴ e Taiwan³⁵.

Desses 14 estudos incluídos, somente 7 (50%) especificamente mencionaram que pacientes da emergência haviam sido incluídos.^{26-28,31,32,34,35} A população desses estudos foi bastante heterogênea no que se refere aos critérios de inclusão, desde pacientes com dengue confirmada sem sinais de alarme até pacientes exclusivamente internados classificados como dengue hemorrágica na classificação antiga da OMS. Essa heterogeneidade da população precluiu qualquer tipo de meta-análise ou agrupamento dos dados.

Os achados ultrassonográficos mais estudados foram espessura da vesícula biliar, ascite, derrame pleural e derrame pericárdico. Dentre as competências educacionais definidas pelo Colégio Americano de Emergencistas (ACEP)³⁶, a avaliação do espessamento da parede da vesícula biliar, principalmente no contexto de colecistite, detecção de ascite, derrame pleural e pericárdico fazem parte dos fundamentos básicos do ultrassom à beira do leito realizado pelo médico emergencista. Além disso, revisões sistemáticas anteriores mostram que a ultrassonografia à beira do leito realizada por operador capacitado possui boa sensibilidade e especificidade para detecção desses achados.³⁷⁻³⁹ A maior dúvida, entretanto, é se esses achados de fato possuem impacto na probabilidade do paciente com suspeita ou quadro confirmado de dengue evoluir para a forma grave da doença e esse foi o foco da revisão para responder a pergunta da diretriz. Vale lembrar que muitos dos estudos reportaram sensibilidade desses achados dentre os pacientes com dengue hemorrágica com base na classificação antiga da OMS. Esse tipo de análise sofre de um viés de incorporação inerente já que a própria definição de dengue hemorrágica inclui a presença de extravasamento capilar.

A avaliação do espessamento da parede da vesícula biliar foi o achado ultrassonográfico mais estudado. A maioria dos estudos usou o ponto de corte de 3

milímetros para definir a parede como espessada.^{23-25,27,29} Um estudo utilizou a definição de colecistite acalculosa aguda definida por Huffman,⁴⁰ considerando ponto de corte maior que 3,5 - 4 mm.²⁶ Nenhum estudo avaliou o método "eyeballing", isto é, avaliação da espessura da parede sem quantificação numérica da mesma. Um estudo avaliou a presença de líquido perivesicular, mas não reportou os valores em pacientes com dengue grave.²³ Nos estudos em que foi possível reconstruir uma tabela 2x2 e calcular a sensibilidade, especificidade e razões de verossimilhança desses achados para o diagnóstico de dengue grave, a sensibilidade variou entre 9,09% a 100%, a especificidade entre 13,16% a 78,17%, a razão de verossimilhança positiva entre 0,42 a 2,97 e a razão de verossimilhança negativa de 0 a 1,16.

Somente 4 estudos reportaram dados suficientes para calcular a capacidade da presença de ascite em aumentar ou diminuir a probabilidade de dengue grave.^{23,24,26,29} A razão de verossimilhança positiva variou entre 0,59 até 4,47 (um estudo reportou especificidade de 100% e não foi possível calcular), enquanto a razão de verossimilhança negativa variou entre 0 a 1,64.

A avaliação da presença de derrame pleural foi analisada por quatro estudos.^{23,24,26,29} A sensibilidade do derrame pleural para diagnosticar dengue grave variou entre 9,09% a 100%, enquanto a especificidade variou de 21,05% a 100%. A razão de verossimilhança positiva variou entre 1 e 1,41, enquanto a razão de verossimilhança negativa variou entre 0 a 1,00.

A avaliação da presença de derrame pericárdico foi analisada por dois estudos.^{23,28} Um estudo reportou 0 casos de derrame pericárdico enquanto o outro reportou um número pequeno, com sensibilidade de 66,67% e especificidade de 92,11% para dengue grave.

Um estudo avaliou o aumento do tamanho pancreático em pacientes com dengue grave,²³ no entanto, não fora descrito no estudo a definição para aumento do tamanho pancreático. A avaliação do tamanho pancreático não faz parte das competências fundamentais da ultrassonografia à beira-leito segundo a ACEP³⁶.

Hepatomegalia fora avaliada em dois estudos,^{23,26} em um desses estudos não houve definição do que seria hepatomegalia²³ e no outro²⁶ hepatomegalia fora definida como: o lobo direito com diâmetro longitudinal na linha hemiclavicular média até a veia porta direita >15cm e o lobo esquerdo com diâmetro longitudinal na linha

mediana >10cm. A avaliação de hepatomegalia também não faz parte das competências fundamentais determinadas pela ACEP³⁶.

Lakshman e colaboradores buscaram avaliar a disfunção cardíaca nos pacientes com dengue. Nesse estudo, fora definida disfunção cardíaca se, pelo método Simpson, a fração de ejeção fosse menor que 50%.³² A ultrassonografia à beira do leito teve uma sensibilidade de 28,57% e uma especificidade de 86,5% para dengue grave. A avaliação de disfunção cardíaca pelo método Simpson não faz parte das competências fundamentais determinadas pela ACEP³⁶.

Não foram identificados estudos que correlacionam a presença de linhas B no ultrassom pulmonar com dengue grave.

Vale destacar que um dos estudos analisados se propôs a analisar os pacientes com síndrome do extravasamento exclusivamente identificada pelo ultrassom à beira do leito e sua evolução para dengue grave.²⁸ Chai e colaboradores classificaram esse grupo como extravasamento plasmático "subclínico" (ou seja, sem elementos de alto risco na história/exame físico mas com algum achado ultrassonográfico sugestivo de extravasamento) e comparou esse grupo com aqueles sem extravasamento plasmático no ultrassom. Os pacientes com extravasamento subclínico tiveram maior incidência de progressão para dengue com sinais de alarme e para dengue grave, do que aqueles sem sinais de extravasamento pelo ultrassom. Esse estudo corrobora os dados encontrados em outro estudo,²⁹ em que 35% dos pacientes que tinham ascite ou derrame pleural no recrutamento desenvolveram síndrome de choque por dengue, enquanto 10% dos que não tinham extravasamento detectado pelo ultrassom desenvolveram choque. Apesar desses dados sugerirem que esses paciente tenham maior risco de deterioração clínica, Khurram e colaboradores não encontraram diferença de mortalidade entre os pacientes que tinham extravasamento pelo ultrassom e os que não tinham extravasamento pelo ultrassom.²⁴

Sobre a qualidade dos estudos avaliados, o nível de evidência foi considerado muito baixo, principalmente em função do alto risco de vieses, inconsistência e imprecisão (amostras pequenas). Especificamente, todos os estudos foram considerados com alto risco de viés segundo o QUADAS-2,⁴¹ uma ferramenta específica de análise de vieses para revisão sistemática que avalia os domínios de seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência e fluxo/tempo.

Nenhum estudo utilizou uma amostra consecutiva ou aleatória da população alvo, muitos excluíram pacientes de forma inapropriada, introduzindo provavelmente um viés de seleção significativo (por exemplo, a maioria dos estudos incluiu pacientes que já estavam hospitalizados por outros motivos; esses pacientes já possuíam algum fator de alto risco na história e/ou exame físico), a maioria não detalhou quem era o operador e seu nível de treinamento. Apenas 3 estudos relataram especificamente que o operador não era radiologista.^{28,29,32} O momento da realização do ultrassom também foi significativamente heterogêneo entre os estudos, o que pode ter introduzido um viés importante, dado que a sensibilidade do ultrassom para detecção de extravasamento capilar pode variar ao longo do curso da doença (menor na fase aguda, maior durante a fase crítica). Além disso, vários desses estudos descrevem a necessidade de jejum para a realização do exame, algo pouco prático para pacientes em situação de emergência.

No que se refere a evidências indiretas, especificamente na população pediátrica, vale destacar o estudo de Gleeson e colaboradores.¹⁶ Esse estudo investigou o potencial da ultrassonografia à beira do leito realizada por emergencistas de prever a deterioração clínica de crianças com suspeita de dengue sendo atendidas em uma unidade de pronto atendimento nos primeiros dias de doença (média de 3.6 dias). Pacientes que tiveram alta após avaliação do médico e tinham espessura da vesícula aumentada (> 3 mm) tinham maior risco de retornar para atendimento do que aqueles sem parede espessada (67% vs 17%; odds ratio [OR] 11.1, IC 95% 3.4 a 36.6). Outros achados como ascite, derrame pleural e derrame pericárdico foram menos comuns e não foram associados a um maior risco de retornar. Outro achado reportado em um número muito pequeno de pacientes foi a presença de linhas B, também sem uma associação em relação ao retorno à emergência. Entretanto, quando os autores consideraram qualquer achado na ultrassonografia, pacientes com qualquer anormalidade no ultrassom tinham chance maior de serem internados (62.2% vs 19.5%).¹⁶

Benefícios

O uso da ultrassonografia à beira do leito parece auxiliar na identificação de sinais de alarme, podendo auxiliar na estratificação de risco desses pacientes. Esse exame, quando realizado por operador capacitado, possui sensibilidade maior do

que o exame físico para identificação de derrames cavitários, o que melhora a capacidade do médico emergencista de estratificar o risco desses pacientes. Além dos derrames cavitários, o espessamento da vesícula biliar parece estar associado a um risco aumentado de desenvolver formas graves, porém não é claro na literatura se esse seria um achado que mudaria a conduta de maneira independente de outros achados clínicos.

Apesar da ultrassonografia ser útil na identificação de ascite, derrame pleural, derrame pericárdico e espessamento da vesícula biliar, não é claro na literatura que a realização sistemática em todos pacientes adultos com suspeita ou dengue confirmada tenha de fato um impacto em desfechos clínicos. Apenas um estudo avaliou o impacto da síndrome "subclínica" do extravasamento capilar (ou seja, história e exame clínico negativos mas presença de achados sugestivos no ultrassom) e mostrou uma associação com maior risco de deterioração clínica; entretanto, esse foi um estudo bastante pequeno e com muitas limitações metodológicas.²⁸ Essa fragilidade da evidência é corroborada pelo estudo de Khurram e colaboradores, que não encontrou diferença de mortalidade entre os pacientes que tinham extravasamento pelo ultrassom e os que não tinham extravasamento pelo ultrassom.²⁴

Danos e ônus

A ultrassonografia à beira do leito não é um recurso amplamente disponível em todos os serviços de emergência, o que poderia levar a um aumento da solicitação de exames a serem realizados pelo radiologista, aumentando potencialmente o tempo de permanência dos pacientes na emergência sem oferecer um benefício claro. Além disso, há a possibilidade de identificação de achados incidentais que não estão relacionados à condição em questão, o que pode complicar o diagnóstico e o manejo do paciente.

Outro aspecto importante é o fato de que a ultrassonografia é um exame que depende significativamente da habilidade do operador. Considerando que a maioria dos médicos que atuam em serviços de emergência não possui formação formal em Medicina de Emergência, e que uma grande parte desses profissionais não têm treinamento específico em ultrassonografia à beira do leito, a implementação dessa recomendação pode ser desafiadora.

Critérios decisórios e considerações adicionais

Apesar da evidência do uso sistemático da ultrassonografia à beira do leito para todos pacientes adultos com suspeita ou quadro confirmado de dengue na emergência ser frágil, o painel considerou que esse exame pode auxiliar na estratificação de risco desses pacientes, desde que seja feito por médico capacitado e que não prolongue o tempo de permanência na emergência sem necessidade. As evidências atuais mostram que há uma lacuna de conhecimento significativa,⁴² mas também que essa lacuna pode ser preenchida com treinamento.⁴³ Várias questões sobre o treinamento precisam ser abordadas. Quem o fornecerá? Em que nível(is) da experiência dos treinandos o treinamento deve ocorrer? As faculdades de medicina, os programas de residência em Medicina de Emergência ou as organizações de credenciamento o adotarão? Quanto custará e quem pagará por ele? Essas questões ainda não foram totalmente definidas.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

À medida que os problemas de treinamento forem resolvidos e mais aparelhos estejam presentes nos DEs do Brasil, a realização da ultrassonografia à beira do leito poderá melhorar a equidade para pacientes com essa e outras doenças. Dessa forma, os emergencistas poderão estratificar com mais precisão. Além disso, com utilização de um exame à beira do leito, principalmente com dispositivos *handheld*, a perspectiva é que o tempo de atendimento diminua e auxilie na tomada de decisão, melhorando o fluxo de atendimento do paciente na emergência.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Apesar das evidências não serem robustas para o uso sistemático da ultrassonografia à beira do leito nesses pacientes, a sua alta sensibilidade para identificar os achados considerados prognósticos (Ex.: derrames cavitários) parece justificar uma recomendação de seu uso na emergência. Não está claro se esses achados de fato aumentam a probabilidade de dengue grave uma vez encontrados e mais estudos sobre o uso da ultrassonografia em pacientes adultos, principalmente no início da doença, precisam ser realizados. Para implementação

do uso da ultrassonografia à beira do leito nesses pacientes, autores brasileiros recentemente propuseram o protocolo E-FASD (*Extended Focused Assessment Sonography in Dengue*) com a realização sistemática das janelas pulmonares, cardíaca e abdominais (incluindo avaliação da vesícula biliar)⁴⁴.

PRE-PRINT

Pergunta 2

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, quais achados clínicos e exames laboratoriais básicos devem ser utilizados para identificar pacientes de alto risco (ou seja, em risco de evoluir para doença grave)?

Recomendações

2a. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ABRAMEDE recomenda que todos os seguintes **achados clínicos** devam ser ativamente procurados para identificar pacientes de alto risco:

(recomendação forte; nível de evidência: baixo a alto a depender do fator prognóstico avaliado)

- Sinais de choque (alteração do estado mental, extremidades frias e mal perfundidas, tempo de enchimento capilar aumentado, índice de choque aumentado, taquicardia, hipotensão, pressão de pulso baixa e/ou oligúria).
- Insuficiência respiratória.
- Dor abdominal que seja progressivamente pior até que fique contínua ou aquela de forte intensidade a despeito de analgesia simples.
- Vômitos persistentes (3 ou mais episódios em 1 hora ou 4 episódios em 6 horas).
- Hepatomegalia de início súbito, seja ela identificada clinicamente (> 2 cm abaixo do rebordo costal) ou por ultrassonografia à beira do leito.
- Acúmulo de fluidos (ascite, derrame pleural e/ou derrame pericárdico), seja ele identificado clinicamente ou por ultrassonografia à beira do leito.
- Sangramento mucoso incluindo gengivorragia, epistaxe, sangramento vaginal não associado à menstruação e hematúria.
 - Considerações relevantes: o painel considerou que o uso rotineiro da prova do laço para procurar por sangramento de pele induzido não é considerado obrigatório na avaliação inicial desses pacientes.

2b. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, as recomendações para exames complementares variam de acordo com a situação clínica.

- Em pacientes com 1 ou mais achados clínicos de alto risco ou com condições especiais, a ABRAMEDE recomenda que seja solicitado um hematócrito durante sua estadia no DE. (*recomendação forte; nível de evidência: alto*).
 - Considerações relevantes: "condições especiais" incluem extremos de idade (< 2 anos e > 75 anos), gestantes e/ou presença de comorbidades (hipertensão não controlada ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes mellitus não controlada, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, obesidade, doenças hematológicas crônicas, doença renal crônica, hepatopatias e imunossupressão por qualquer causa).
- Em pacientes com 1 ou mais achados clínicos de alto risco ou com condições especiais, a ABRAMEDE sugere a realização de hemograma completo com plaquetas, coagulograma, transaminases, albumina sérica e função renal para auxiliar na estratificação de risco. (*recomendação fraca; nível de evidência: baixo a alto a depender do fator prognóstico avaliado*)
- Em pacientes sem nenhum achado clínico de alto risco, sem condições especiais e com condições médico-sociais de alta hospitalar breve ou imediata, a ABRAMEDE sugere não realizar exames complementares durante sua estadia no DE. (*recomendação fraca; nível de evidência: muito baixo*).

Sumário das Evidências

A revisão sistemática realizada pela OPAS/OMS analisou 217 estudos envolvendo 237.191 pacientes com diagnóstico de dengue, com o objetivo de investigar a associação entre diversos fatores prognósticos e o desenvolvimento de formas graves da doença.¹⁰ Desta revisão, foi identificado que 21 fatores possuíam potencial preditivo. Entre esses, 12 fatores apresentaram um nível de evidência de moderado a alto, incluindo baixa pressão de pulso, hipotensão, dor abdominal, confusão mental, sangramento de mucosas, acúmulo de líquidos, dificuldade respiratória, aumento do fígado, baixa contagem de plaquetas, elevação das transaminases, aumento do hematócrito e vômitos. Quanto aos demais fatores, o grau de evidência encontrado foi baixo, abrangendo insuficiência renal aguda, retardo no tempo de enchimento capilar, gravidez, hematúria microscópica,

coagulopatias, aumento do baço, febre elevada, prova do laço positiva e diarreia. A diretriz da OPAS/OMS considerou que somente os 12 fatores prognósticos com nível de evidência moderado a alto resultariam em benefícios importantes se fossem buscados ativamente. Entretanto, o painel da ABRAMEDE considerou que outras variáveis associadas a piores desfechos também deveriam ser consideradas como achados de alto risco, ainda que o nível de evidência seja mais baixo. Por exemplo, o tempo de enchimento capilar prolongado é um sinal de choque amplamente validado na literatura, ainda que a maioria dos estudos não seja em pacientes com dengue⁴⁵. Além disso, o painel considerou que os fatores prognósticos devam ser nomeados como "variáveis de alto risco" (termo amplamente utilizado na literatura da Medicina de Emergência para identificar pacientes com alto risco de evolução desfavorável no curto prazo). Essas variáveis são separadas em "achados clínicos", que devem ser identificados na avaliação inicial de todo e qualquer paciente atendido na emergência com quadro suspeito ou confirmado de dengue, e em "exames complementares", que devem ser utilizados somente em pacientes que tenham algum achado clínico de alto risco e/ou condição clínica especial na avaliação inicial.

O painel considerou que a prova do laço não é um exame obrigatório na avaliação inicial desses pacientes, levando em consideração que a estimativa de efeito encontrada na revisão sistemática mostrou uma associação fraca com progressão para dengue grave, inclusive com intervalo de confiança cruzando a unidade (ou seja, sem uma diferença estatisticamente significativa entre aqueles que apresentavam prova do laço positiva e aqueles com prova do laço negativa). Além disso, a mandatoriedade dessa avaliação poderia prolongar sem necessidade o tempo de permanência na emergência. Ainda assim, mesmo que seja feito, pacientes com sangramento de pele (petéquias ou prova do laço positiva [caso esse teste seja feito]) que tenham exames complementares normais e não desenvolvam achados clínicos de alto risco durante a observação hospitalar não precisariam ser internados.

Dos achados considerados de alto risco pela ABRAMEDE, a força da associação com a chance de evoluir para dengue grave foi expressada em *odds ratio* com o intervalo de confiança na *Tabela 4*.

Tabela 4. Fatores prognósticos e força de associação com dengue grave.¹⁰

Fator prognóstico	Estimativa de efeito (OR, IC 95%)	Nível de evidência
Achados clínicos		
Alteração do estado mental (33 estudos, 76.881 pacientes)	5.23 (3.45, 7.93)	Alto
Sangramentos (59 estudos, 18.469 pacientes)	5.21 (3.53, 7.69)	Alto
Acúmulo de fluidos (54 estudos, 26.241 pacientes)	5.04 (3.56, 7.14)	Alto
Dificuldade respiratória (12 estudos, 25.771 pacientes)	3.93 (2.90, 6.42)	Alto
Hepatomegalia (62 estudos, 25.989 pacientes)	3.14 (2.38, 4.15)	Alto
Dor abdominal (87 estudos, 85.769 pacientes)	2.02 (1.74, 2.35)	Alto
Sangramento mucoso (50 estudos, 24.661 pacientes)	1.96 (1.47, 2.69)	Alto
Vômitos	1.74 (1.48, 2.05)	Alto

(56 estudos, 72.312 pacientes)		
Pressão de pulso baixa (6 estudos, 5.096 pacientes)	7.12 (3.02, 16.76)	Moderado
Hipotensão arterial (19 estudos, 7.463 pacientes)	5.38 (3.31, 8.75)	Moderado
Tempo de enchimento capilar prolongado (3 estudos, 210 pacientes)	4.96 (1.72, 14.32)	Baixo
Gravidez (1 estudo)	3.38 (2.10, 5.42)	Baixo
Hematúria microscópica (3 estudos, 1.831 pacientes)	3.12 (1.23, 7.90)	Baixo
Prova do laço positiva (32 estudos, 16.133 pacientes)	1.48 (0.99, 2.20)	Baixo
Petéquias ou equimoses (31 estudos, 9.663 pacientes)	1.21 (0.96, 1.52)	Baixo
Exames complementares		
Aumento do hematócrito (45 estudos, 17.462 pacientes)	2.30 (1.74, 3.05)	Alto
Plaquetopenia (62 estudos, 50.586	3.02 (2.45, 3.73)	Alto

pacientes)		
Elevação de transaminases (39 estudos, 18.579 pacientes)	2.55 (1.78, 3.64)	Alto
Insuficiência renal aguda (8 estudos, 4.348 pacientes)	6.73 (1.66, 27.20)	Baixo

OR, odds ratio. IC, intervalo de confiança.

Benefícios

Embora não existam estudos que avaliem diretamente o impacto do uso de diferentes fatores prognósticos em desfechos clínicos, o painel reconheceu os benefícios de aprimorar a habilidade de identificar pacientes de alto risco. Essa identificação pode ser realizada *sem* a necessidade de exames complementares complexos, baseando-se unicamente na anamnese e no exame físico. Em locais com acesso à ultrassonografia à beira do leito e com operadores competentes, essa ferramenta poderia ser associada ao exame clínico na tentativa de identificar fatores de alto risco, porém não é considerada obrigatória na triagem inicial desses pacientes. Existem intervenções disponíveis que podem melhorar consideravelmente o prognóstico desses pacientes (Ex.: hidratação parenteral). Adicionalmente, a identificação dessas variáveis de alto risco por meio da história clínica e exame físico permite ao médico emergencista tomar decisões mais informadas sobre a gestão do paciente, incluindo opções como internação, observação por um período curto, alta com indicação de retorno breve, entre outras estratégias de disposição hospitalar.

Danos e ônus

A história clínica e o exame físico são componentes fundamentais da avaliação médica que, em geral, não causam danos ao paciente, representando uma abordagem segura e não invasiva na identificação de achados clínicos de alto risco. No entanto, para pacientes que apresentam esses achados e que, conseqüentemente, necessitam de exames laboratoriais, ultrassonografia ou radiografia, pode haver um desconforto mínimo associado a estes procedimentos.

Além disso, tais exames podem revelar achados incidentais que não estão relacionados ao quadro clínico inicialmente suspeitado, o que pode introduzir uma complexidade adicional no diagnóstico e na tomada de decisão, podendo, em alguns casos, confundir o manejo do paciente.

Crítérios decisórios e considerações adicionais

O painel enfatiza a importância de distinguir claramente a busca ativa por achados clínicos de alto risco, os quais não requerem exames complementares complexos e podem ser identificados através da história e do exame físico em qualquer serviço de emergência, dos exames complementares básicos. Tal distinção visa evitar a superindicação desses exames por parte dos emergencistas e outros profissionais que utilizarão esta diretriz. Além disso, o painel reconhece a relevância de identificar fatores de alto risco para auxiliar na tomada de decisão sobre a disposição hospitalar adequada do paciente, seja para observação, internação ou alta, e na implementação de intervenções precoces, como a hidratação parenteral.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A maioria dos fatores prognósticos identificados é facilmente aplicável em qualquer contexto, uma vez que são obtidos por meio de história clínica e exame físico, procedimentos que podem ser realizados em qualquer local. Assim, é improvável que haja um impacto negativo na equidade. Contudo, a ABRAMEDE salienta que exames complementares devem ser realizados apenas em pacientes com algum achado clínico de alto risco. A inclusão de indicadores como aumento progressivo do hematócrito, plaquetopenia, aumento de transaminases e insuficiência renal aguda, que exigem análises laboratoriais específicas, pode diminuir a equidade, visto que nem todos os serviços de emergência dispõem desses exames. Embora a ultrassonografia à beira-leito seja um procedimento não invasivo com potencial valor prognóstico/preditivo, sua disponibilidade ainda é limitada na maioria dos serviços de emergência.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

É essencial evitar a superindicação de exames complementares em pacientes que não apresentam achados clínicos de alto risco, visando tanto a otimização do uso de recursos quanto a redução de intervenções desnecessárias. Há uma necessidade urgente por estudos que esclareçam os mecanismos mais eficazes de triagem em cenários epidêmicos, com o intuito de desenvolver um escore ou regras de estratificação que possuam uma sensibilidade elevada para identificar pacientes necessitando de atenção imediata. Apesar da identificação de fatores de risco associados à doença mais grave, a falta de comprovação da eficácia desses critérios como ferramenta de triagem em emergências evidencia uma lacuna no conhecimento que precisa ser preenchida. Adicionalmente, é importante considerar que, mesmo que certos fatores prognósticos possam indicar um risco maior, sua ausência não garante a segurança do paciente, dado que nenhum é suficientemente sensível para descartar completamente o risco de deterioração. Tal observação destaca a importância da prudência na interpretação dos dados clínicos e na gestão dos pacientes.

PRE-PRINT

Pergunta 3

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, quais achados clínicos e estudos complementares básicos (laboratoriais, radiografia e ultrassonografia beira-leito) devem ser utilizados para identificar pacientes que necessitam de internação hospitalar?

Recomendações

3. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ABRAMEDE sugere que os seguintes critérios sejam utilizados para definir internação hospitalar:

(recomendação fraca; nível de evidência: baixo a alto a depender do fator prognóstico avaliado)

- Presença de 1 ou mais achados clínicos de alto risco.
- Em pacientes que realizaram algum exame complementar, presença de achados que impliquem na necessidade de hidratação parenteral ou outra terapia que só possa ser feita dentro do hospital. Dentre esses achados, destacam-se:
 - Aumento do hematócrito
 - Definido como um aumento no hematócrito igual ou maior a 20 por cento acima da média para idade, sexo e população.⁴⁶
 - Presença de ascite, derrame pleural ou derrame pericárdico.
 - Plaquetopenia importante (<50.000/uL).
 - Aumento importante de transaminases (≥ 1000 /uL).
 - Insuficiência renal aguda (conforme definido pelas diretrizes da KDIGO):⁴⁷
 - Aumento da creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL em 48 horas, *ou*
 - Aumento da creatinina sérica em 1.5x a creatinina basal dentro dos últimos 7 dias, *ou*
 - Diurese < 0.5 ml/kg/h por 6 horas.
- Incapacidade de manter uma hidratação oral adequada em casa.

Considerações relevantes:

- Considerando a literatura robusta mostrando associação entre tempo prolongado de permanência na emergência e piores desfechos clínicos,⁴⁸ uma vez decidida a internação hospitalar, a mesma deve acontecer em leitos de enfermaria ou leitos de terapia intensiva, minimizando ao máximo o tempo de permanência na emergência.
- Conforme a resolução CFM N° 2.077/2014, o tempo máximo de permanência dos pacientes nos Serviços Hospitalares de Urgência e Emergência será de até 24h, após o qual o mesmo deverá ter alta, ser internado ou transferido.⁴⁹
- Em situações extremas de epidemia e superlotação dos hospitais, é razoável a utilização desses critérios na seleção de pacientes para unidades de saúde extra hospitalares, como as tendas de hidratação, desde que as mesmas tenham condições estruturais e técnicas para monitorizar e tratar os pacientes.^{50,51}

Sumário das Evidências

Não foram encontrados estudos em pacientes com suspeita ou dengue confirmada que avaliassem o impacto do uso de diferentes variáveis ou combinações de variáveis para selecionar pacientes que necessitam de internação em desfechos clinicamente relevantes.¹⁰ Dessa maneira, o painel da ABRAMEDE, assim como o da OMS, considerou razoável utilizar fatores prognósticos dentre os critérios de internação hospitalar, ainda que não exista evidência robusta suportando tal estratégia. A força da associação entre os fatores prognósticos e o risco de deterioração clínica foi descrita na pergunta anterior desta diretriz (*Tabela 4*).

Benefícios

A inclusão de achados clínicos de alto risco nos critérios para internação hospitalar reflete a compreensão de que tais pacientes possivelmente se beneficiarão de hidratação intravenosa e de uma monitorização mais próxima para detectar qualquer deterioração clínica ou laboratorial. Geralmente, a presença desses achados indica o início da fase crítica da doença ou representa a própria manifestação dessa fase crítica.

Danos e ônus

Alguns pacientes identificados com achados clínicos de alto risco podem não progredir para formas graves de dengue. Nesses casos, a internação pode acarretar malefícios relacionados ao próprio ambiente hospitalar, incluindo intervenções desnecessárias, coleta excessiva de exames, eventos adversos relacionados à assistência em saúde, risco aumentado de infecções, possibilidade de delirium e risco de quedas (especialmente em pacientes idosos), entre outros problemas.

CrITÉRIOS decisÓRIOS e consideraÇÕES adicionais

A inclusão de achados clínicos de alto risco e determinados resultados laboratoriais que indiquem a necessidade de hidratação parenteral ou outras intervenções hospitalares como critérios para internação se fundamenta na premissa de que tais indicadores sugerem um maior risco de deterioração clínica em curto prazo, necessitando, portanto, de monitoramento no ambiente hospitalar. No entanto, é crucial levar em conta os possíveis cenários que podem surgir, especialmente durante epidemias, onde essa abordagem pode resultar em superlotação das emergências e hospitais. Diante disso, torna-se razoável considerar, nessas circunstâncias, o manejo de pacientes com achados clínicos de alto risco, mas sem sinais de gravidade acentuada, em unidades de menor complexidade, como tendas de hidratação parenteral com monitorização mínima. Alguns estudos observacionais realizados no Rio de Janeiro descrevendo tendas de hidratação em época de epidemia mostram taxas de morbimortalidade próxima de 0%.^{50,51} Essa estratégia busca equilibrar a necessidade de cuidado adequado com a otimização da capacidade de atendimento hospitalar, minimizando o risco de superlotação e garantindo que recursos sejam direcionados de forma eficaz.

No espectro de pacientes apresentando um ou mais achados clínicos, certas variáveis são mais óbvias na tomada de decisão para internação hospitalar, como a presença de hipotensão, aumento do tempo de enchimento capilar e alterações no estado mental, todos esses indicativos de choque. Por outro lado, a decisão de internar pacientes que apresentam sintomas como dor abdominal intensa, vômitos e leve hemoconcentração detectada no hemograma pode não ser tão direta. Contudo, reconhece-se que estes pacientes têm um alto risco de deterioração clínica se não

receberem hidratação parenteral e acompanhamento em ambiente hospitalar para monitoramento de sua evolução.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

É fundamental reconhecer que a maioria dos fatores prognósticos pode ser identificada através da história clínica e do exame físico, métodos acessíveis em qualquer cenário de atendimento de emergência. Esta abordagem, que não requer recursos materiais além da expertise de um profissional de emergência qualificado, é um indicativo positivo de equidade, permitindo a identificação de pacientes que necessitam de internação hospitalar independentemente do contexto. Entretanto, a necessidade de exames complementares, como análises de sangue ou ultrassonografia, para a tomada de decisão em casos específicos introduz uma potencial limitação à equidade. A disponibilidade desses recursos varia significativamente entre diferentes locais de atendimento, o que pode, até certo ponto, reduzir a equidade no acesso aos cuidados de saúde. Serviços de emergência e pronto atendimentos que não têm fácil acesso a esses exames complementares podem enfrentar desafios adicionais na avaliação e manejo adequado de pacientes, especialmente em situações onde tais exames podem oferecer informações cruciais para a tomada de decisão. Assim, enquanto a utilização de achados clínicos como principal meio de identificação de pacientes que requerem internação reflete uma prática equitativa, a dependência de exames complementares específicos, não universalmente disponíveis, destaca a necessidade de estratégias que ampliem a acessibilidade a esses recursos críticos para garantir a equidade na saúde.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

A importância de evitar a superlotação das emergências é um aspecto crucial, orientando a não indicação de internação hospitalar para pacientes que não preencham os critérios previamente estabelecidos. Contudo, é fundamental reconhecer que a decisão de não internar um paciente não exclui a possibilidade de que ele possa necessitar de hospitalização posteriormente. Isso sublinha a necessidade de um acompanhamento cuidadoso de pacientes que recebem alta em unidades de atendimento primário ou por meio de estratégias alternativas, como a

telemedicina, garantindo uma revisão contínua de seu estado de saúde. Além disso, destaca-se a necessidade de futuras pesquisas que investiguem qual a melhor estratégia para definir a internação. Tanto a abordagem proposta pela ABRAMEDE quanto aquelas propostas pelo Ministério da Saúde e OMS apresentam lacunas em termos de evidências robustas, evidenciando a importância de estudos que busquem determinar a superioridade de uma estratégia em relação à outra. Este esforço é vital para otimizar o atendimento aos pacientes, minimizando o risco de superlotação nas emergências e garantindo que as decisões de internação sejam baseadas em critérios clínicos sólidos e evidências científicas.

PRE-PRINT

Pergunta 4

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, quais achados clínicos e estudos complementares básicos devem ser utilizados para identificar pacientes que necessitam de internação hospitalar em uma unidade de terapia intensiva (UTI)?

Recomendações

4. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ABRAMEDE recomenda que pacientes com instabilidade clínica, definida como necessidade de suporte para disfunções orgânicas e monitoração intensiva, sejam internados em um leito de UTI.

(recomendação forte; declaração de boa prática)

- Considerações relevantes:
 - Achados clínicos ou de estudos complementares básicos não devem ser utilizados de forma isolada para definir a necessidade de internação em UTI.
 - A indicação de internação em leito de UTI pode ser dinâmica e varia conforme a avaliação e o manejo inicial do paciente na emergência. Entretanto, uma vez estabelecida a instabilidade clínica e a necessidade de monitoração intensiva, é indicado que o médico emergencista liste o paciente para leito de UTI.
 - Conforme a resolução do CFM Nº 2.156/2016, as admissões em UTI devem levar em consideração os serviços médicos disponíveis na instituição, a priorização de acordo com a condição do paciente, a disponibilidade de leitos e o potencial benefício para o paciente com as intervenções terapêuticas e prognósticos.

Sumário das Evidências

Não foram encontrados estudos em pacientes com suspeita ou dengue confirmada que avaliassem o impacto do uso de diferentes variáveis ou combinações de variáveis para selecionar pacientes que necessitam de internação em leito de UTI.¹⁰ Embora não existam estudos específicos que estabeleçam critérios de admissão em UTI para pacientes com suspeita ou confirmação de

dengue, o painel da ABRAMEDE propõe que tais critérios devam se basear no princípio de que pacientes requerendo apoio para disfunções orgânicas críticas e vigilância intensiva sejam elegíveis para internação em UTI. Isso incluiria pacientes apresentando formas graves de dengue, como aqueles em choque que não respondem às intervenções iniciais na emergência, pacientes com insuficiência respiratória aguda, necessidade de suporte ventilatório mecânico, distúrbios significativos de coagulação e sangramentos graves, entre outros quadros que demandam cuidados intensivos similares aos necessários para outras infecções graves.

Benefícios

Esta abordagem mais abrangente oferece a vantagem principal de alinhar os critérios de internação em UTI para casos de dengue grave com aqueles aplicados a outras infecções graves, eliminando a necessidade de um protocolo específico para dengue que o emergencista precisaria aprender e aplicar.

Danos e ônus

A principal desvantagem desta abordagem é que, durante epidemias, o aumento no número de pacientes com instabilidade clínica pode levar a uma demanda excessiva por leitos de UTI, potencialmente sobrecarregando os recursos hospitalares disponíveis. Contudo, é importante destacar que, embora a maioria das emergências possua salas de atendimento crítico equipadas para monitorização contínua, a qualidade do cuidado aos pacientes graves pode ser comprometida pela insuficiência de equipamentos apropriados e pela escassez de pessoal qualificado. Não é raro, por exemplo, que as salas de emergência careçam de uma proporção adequada de técnicos de enfermagem ou enfermeiros por paciente, afetando diretamente a eficácia do atendimento crítico.

Critérios decisórios e considerações adicionais

A recomendação da ABRAMEDE reforça a noção de que o estabelecimento de critérios mais detalhados para admissão em UTI deve levar em consideração diversos fatores, conforme preconizados pela resolução do CFM. Esses fatores incluem os recursos médicos disponíveis na instituição, a priorização baseada na

condição clínica do paciente, a disponibilidade de leitos de UTI e o benefício potencial das intervenções terapêuticas e prognósticos para o paciente.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A recomendação de encaminhar pacientes para a UTI enfrenta o desafio da disponibilidade limitada de leitos, reduzindo a equidade no acesso a esse nível de cuidado. Essa limitação pode resultar na necessidade de transferir pacientes para outras instituições, adicionando complexidade ao processo de tratamento e potencialmente atrasando a obtenção de cuidados críticos adequados.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Pesquisas futuras são essenciais para determinar se, entre os pacientes com dengue grave, existe um subgrupo que responda prontamente às terapias iniciais e que possa se beneficiar de cuidados em uma unidade intermediária, evitando assim a necessidade de internação imediata na UTI. Além disso, é necessário explorar se variáveis mais específicas, ou a combinação delas, podem estabelecer critérios mais precisos para a internação em UTI, permitindo uma abordagem mais direcionada e potencialmente aumentando a eficiência e eficácia do uso dos recursos hospitalares críticos.

Pergunta 5

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue e presença de achados clínicos de alto risco, a hidratação parenteral deve ser indicada?

Recomendações

5. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue e presença de achados clínicos de alto risco, a ABRAMEDE recomenda iniciar hidratação parenteral.

(recomendação forte; nível de evidência: muito baixo)

- Considerações relevantes: é necessário parcimônia na administração de fluidos intravenosos em pacientes com condições que predisponham ao risco de sobrecarga volêmica, como aqueles com insuficiência cardíaca e/ou doença renal crônica.

Sumário das Evidências

A revisão sistemática da OMS não identificou estudos randomizados ou observacionais nos quais a indicação para hidratação parenteral foi comparada ao manejo conservador (sem hidratação parenteral), para pacientes com dengue apresentando sinais de alarme.¹⁰ Na ausência de estudos com grupo controle, o nível de evidência é inevitavelmente muito baixo, e as evidências existentes são oriundas de estudos que forneceram hidratação parenteral para todos os pacientes, sendo que a taxa de desfechos duros como mortalidade foi baixa. Por exemplo, em um estudo durante a epidemia de dengue de 2008 no Rio de Janeiro, 2.594 adultos foram atendidos em tendas de hidratação, dos quais 365 receberam hidratação parenteral devido à presença de sinais de alarme.⁵¹ Notavelmente, não houve registro de óbitos entre esses pacientes. Este estudo destaca que a aplicação de hidratação parenteral em pacientes com sinais de alarme em instalações de saúde de complexidade inferior a um DE esteve vinculada a uma taxa extremamente baixa de morbidade e mortalidade. Além da mortalidade baixa, outros 2 estudos encontrados pela revisão sistemática mostraram que em coortes onde a hidratação parenteral foi implementada, a incidência de choque foi de 2 a 5%.⁵⁰⁻⁵²

Apesar do potencial benefício da hidratação parenteral, um estudo avaliou o impacto da hidratação parenteral no risco de insuficiência respiratória por sobrecarga de volume e mostrou que existe uma associação com risco aumentado de insuficiência respiratória por sobrecarga de volume (hazard ratio [HR] = 2.90, IC 95% 1.37-6.12)⁵³. Esse risco é provavelmente maior em pacientes com condições predisponentes como insuficiência cardíaca e doença renal crônica.

Benefícios

Os benefícios da hidratação parenteral em pacientes com dengue que apresentam achados clínicos de alto risco incluem a provável redução do risco de progressão para estágios mais graves da doença. Além disso, a hidratação parenteral é uma intervenção de custo baixo e amplamente disponível nos DEs. O estudo realizado em tendas de hidratação durante a epidemia de dengue no Rio de Janeiro oferece uma evidência indireta de que essa prática pode estar vinculada a uma taxa reduzida de morbidade e mortalidade entre esses pacientes. Essa constatação reforça o valor da hidratação parenteral não apenas como uma medida eficaz para combater a progressão da dengue, mas também como uma estratégia acessível e prática para melhorar os desfechos clínicos em pacientes com achados clínicos de alto risco da doença.

Danos e ônus

Um dos danos possíveis da hidratação parenteral, particularmente quando aplicada de forma agressiva e sem as devidas precauções em pacientes com maior risco, é a sobrecarga de volume, resultando em edema pulmonar e subsequente insuficiência respiratória. Uma forma de mitigar esse risco, especialmente em pacientes com maior predisposição à sobrecarga, como aqueles com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, é a avaliação da tolerância a fluidos.⁵⁴ Isso pode ser feito, por exemplo, utilizando a ultrassonografia à beira do leito ou através de reavaliações clínicas mais frequentes, mesmo sem o uso de ultrassom, para monitorar cuidadosamente o estado do paciente e ajustar a terapia de hidratação conforme necessário.

Critérios decisórios e considerações adicionais

Os critérios decisórios destacam que a hidratação parenteral é uma intervenção simples e econômica, que tende a ser benéfica para pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de dengue apresentando sinais clínicos de alto risco. Importante salientar, contudo, que a determinação do volume de fluidos a ser administrado aos pacientes permanece como tema de debate e não foi explorado detalhadamente nesta discussão. Adicionalmente, é provável que todas as unidades de pronto atendimento e emergências no Brasil disponham dos recursos necessários para implementar essa intervenção, o que facilita sua aplicação em um contexto amplo de atendimento à saúde.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

O painel reconheceu que, sendo a hidratação parenteral uma intervenção amplamente disponível nas unidades de emergência e capaz de diminuir a necessidade de procedimentos mais complexos e custosos (evitando, por exemplo, a progressão para choque e a subsequente necessidade de internação em UTI), essa prática provavelmente contribui positivamente para a equidade em saúde no âmbito populacional.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Embora um estudo ideal comparasse a hidratação parenteral versus controle sem hidratação parenteral em pacientes com sinais clínicos de alto risco, as muito baixas taxas de eventos adversos graves nas coortes submetidas à hidratação parenteral tornam improvável o desenvolvimento de futuras pesquisas nessa direção. Assim, o enfoque dos estudos poderia se voltar para determinar a abordagem mais eficaz de hidratação parenteral nesses pacientes de alto risco, como, por exemplo, investigar a quantidade ideal de volume, o tempo de administração, estratégias de redução gradual, entre outros aspectos. Atualmente, as recomendações fornecidas pelo Ministério da Saúde e pela OMS são baseadas em práticas empíricas e não em evidências sólidas.

Pergunta 6

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue que recebem hidratação parenteral, deveria ser iniciada a reposição com cristaloides ou com coloides?

Recomendações

6a. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue que recebem hidratação parenteral inicial, a ABRAMEDE recomenda utilizar cristaloides. (*recomendação forte; nível de evidência: baixo a alto dependendo do desfecho avaliado*)

6b. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue que recebem hidratação parenteral com cristaloides, a ABRAMEDE sugere utilizar o ringer lactato. (*recomendação fraca; nível de evidência: baixo*)

- Considerações relevantes: Em locais onde o ringer lactato não é disponível, a solução salina (NaCl 0.9%) é uma alternativa razoável.

Sumário das Evidências

Foram identificados 4 ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de cristaloides e coloides em 694 pacientes com choque por dengue ou dengue grave.⁵⁵⁻⁵⁸ Além disso, evidências indiretas de uma revisão sistemática da Cochrane foram incluídas de 69 estudos randomizados que compararam cristaloides com coloides para ressuscitação de pacientes com choque por outras causas.⁵⁹

O uso de cristaloides não parece impactar na mortalidade (nenhum evento foi observado em qualquer dos grupos nos quatro ensaios clínicos avaliados, e evidências indiretas sugerem uma ausência de diferenças significativas), risco de choque recorrente ou resistente ao tratamento (risco relativo [RR] = 1,06; IC 95%: 0,82 a 1,37; nível de evidência moderado), ou sobrecarga de volume (RR = 1,01; IC 95%: 0,76 a 1,34; nível de evidência moderado). No entanto, o uso de cristaloides reduz o risco de reações relacionadas à infusão ou alérgicas (RR = 0,09; IC 95%: 0,01 a 0,64; diferença de risco [DR] = -3,7%; IC 95%: -4,1 a -1,5%; nível de

evidência alto), e poderia reduzir a necessidade de terapia de substituição renal (DR = -24%; IC 95%: -11 a -39; nível de evidência baixo).¹⁰

Além de comparar cristaloides com coloides, há estudos que avaliam os diferentes tipos de cristaloides entre si. Uma meta-análise realizada por Zampieri e colaboradores, publicada em 2024, abrangeu 6 ensaios clínicos randomizados envolvendo um total de 34.685 pacientes críticos (sem incluir especificamente casos suspeitos ou confirmados de dengue). Utilizando uma meta-análise bayesiana, o uso de soluções balanceadas como o ringer lactato foi associado a uma alta probabilidade de diminuir mortalidade (quando comparado a soluções não balanceadas como a solução salina a 0,9%). Por outro lado, em pacientes com trauma cranioencefálico e/ou outros cuidados neurocríticos, foi observada uma associação da solução salina com uma menor taxa de mortalidade. O nível de evidência dessas estimativas foi considerado moderado na meta-análise original, porém reduzimos para baixo considerando que são evidências indiretas.⁶⁰

Benefícios

Apesar de provavelmente não terem um impacto significativo na mortalidade, os cristaloides oferecem uma série de benefícios, incluindo um menor risco de necessidade de terapia de substituição renal, uma incidência reduzida de reações alérgicas ou relacionadas à infusão, e custo mais baixo. Conforme dados levantados pela OMS, a análise de custos dos diferentes fluidos indica que os cristaloides, como a solução salina e o ringer lactato, apresentam menor custo, custando US\$ 0,001 por mililitro, enquanto que os coloides como dextran e poligelina têm um custo de US\$ 0,01 por mililitro.¹⁰

Danos e ônus

Em relação à comparação entre cristaloides e coloides, o painel não identificou danos associados ao uso dos cristaloides.

Critérios decisórios e considerações adicionais

Os critérios decisórios para a preferência pelos cristaloides basearam-se na sua ampla aceitação, no potencial benefício em relação a desfechos secundários,

como a necessidade de terapia de substituição renal e a ocorrência de reações alérgicas, além do seu baixo custo.

As diretrizes da OMS e do Ministério da Saúde sugerem o uso de solução salina (NaCl 0.9%). Entretanto, os 4 ensaios clínicos existentes que compararam cristaloides versus coloides na dengue, utilizaram ringer lactato.⁵⁵⁻⁵⁸ Em estudos com pacientes sem dengue, ringer lactato é preferível à solução salina 0,9% em praticamente todas as populações exceto em pacientes com TCE grave. O uso excessivo de solução salina está associado a um risco aumentado de desenvolver acidose hiperclorêmica.⁶¹ Dito isso, ambas as opções são razoáveis, porém o painel da ABRAMEDE sugere que o ringer lactato seja o cristalóide de primeira escolha. Na ausência do ringer lactato, entretanto, é razoável a utilização da solução salina 0,9%.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A disponibilidade limitada de coloides em algumas unidades de emergência reforça a escolha pelos cristaloides, visto que estes estão amplamente disponíveis, promovendo assim a equidade no tratamento.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Há uma necessidade urgente de novas pesquisas que explorem o volume ótimo de cristaloides, a velocidade de infusão, bem como as melhores práticas para a diminuição progressiva da terapia, entre outras questões relevantes. As orientações atuais do Ministério da Saúde e da OMS baseiam-se em convenções empíricas, carecendo de embasamento em evidências robustas.

Pergunta 7

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue sem sangramento ativo e com trombocitopenia, deveria ser indicada a transfusão profilática de componentes sanguíneos (concentrado de plaquetas ou plasma fresco congelado)? Se sim, com qual valor de ponto de corte de plaquetas?

Recomendações

7. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue com trombocitopenia, porém sem sangramento ativo, a ABRAMEDE sugere não transfundir plaquetas e/ou plasma fresco congelado de forma rotineira. *(recomendação fraca; nível de evidência: muito baixo)*

- Considerações relevantes:
 - Essa recomendação não se aplica a pacientes com sangramento ativo, os quais podem se beneficiar de transfusão.
 - Em pacientes com plaquetas $\leq 10,000/\text{mm}^3$, é razoável individualizar a decisão sobre transfusão profilática considerando as recomendações de outras diretrizes com populações de maior risco (Ex.: plaquetopenia induzida por quimioterapia).⁶²

Sumário das Evidências

Foram identificados três ensaios clínicos randomizados^{63–65} avaliando os efeitos da transfusão de componentes sanguíneos em 565 pacientes com dengue e trombocitopenia, além de um estudo observacional⁶⁶ que contribuiu com dados adicionais. Alguns estudos incluíram pacientes com $\leq 20,000/\text{mm}^3$ enquanto outros usaram pontos de corte mais altos como $< 40,000/\text{mm}^3$. Ou seja, incluíram pacientes com trombocitopenia grave.

A análise dessas evidências mostra que o impacto da transfusão de plaquetas de maneira profilática tanto na mortalidade (OR = 5,36; IC 95%: 0,25 a 115; DR = 4,7%; IC 95%: -0,9 a 55,9) quanto na incidência de choque (OR = 0,71; IC 95%: 0,14 a 3,65; DR = -1,6%; IC 95%: -4,8–12,2) permanece incerto, conforme evidenciado pelo intervalo de confiança extremamente amplo. A transfusão de plaquetas apresentou uma redução pequena mas não estatisticamente significativa

no risco de sangramentos maiores (OR = 0,58; IC 95%: 0,18–1,90; DR = –1,3%; IC 95%: –2,5 a 2,6), porém parece aumentar significativamente o risco de eventos adversos (OR = 8,23; IC 95%: 1,84 a 36,8; DR = 2,5%; IC 95%: 0,3 a 11,2).¹⁰

O estudo observacional realizado em Singapura que comparou pacientes com plaquetopenia grave ($< 20,000/\text{mm}^3$) que receberam e não receberam plaquetas profiláticas mostrou que aqueles que transfundiram ficavam em média 1 dia a mais hospitalizados, sem diferença em desfechos duros como mortalidade ou sangramentos maiores.⁶⁶

Benefícios

As evidências disponíveis não respaldam a existência de um benefício na transfusão de plaquetas ou plasma de maneira profilática para pacientes com trombocitopenia que não apresentam sangramento ativo.

Danos e ônus

O principal problema da transfusão profilática é a maior incidência de eventos adversos ligados à transfusão, além de ser uma intervenção não amplamente acessível, dada a frequente escassez de plaquetas e plasma nos bancos de sangue. A utilização indiscriminada desses hemocomponentes de forma preventiva poderia exacerbar a escassez de estoque, comprometendo o atendimento de outras condições prevalentes e ameaçadoras à vida que necessitam de transfusões urgentes (Ex.: pacientes politraumatizados). Além disso, o seu uso rotineiro parece estar associado a um aumento no tempo de permanência hospitalar desses pacientes.

Critérios decisórios e considerações adicionais

O painel levou em consideração a incerteza quanto aos benefícios da transfusão e as evidências que apontam para um aumento nos eventos adversos como fatores decisivos, juntamente com a limitação do sistema de saúde em prover a estrutura necessária para realizar transfusões profiláticas. Mesmo que haja um benefício mínimo, o número de pacientes que precisariam ser tratados para prevenir um caso provavelmente seria muito elevado, resultando em vários indivíduos

expostos a riscos decorrentes das transfusões e uma estadia prolongada desnecessária nas unidades de emergência.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A disponibilidade limitada de transfusões de plaquetas e plasma nos serviços de emergência pode comprometer a equidade no acesso a essas intervenções.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

A precisão das medidas de efeito é provavelmente limitada pelo pequeno número de pacientes estudados, indicando que respostas mais definitivas poderiam ser obtidas por meio de ensaios clínicos maiores. A transfusão profilática de plaquetas não parece ter benefício claro, exceto em situações de trombocitopenia grave por hipoproliferação no contexto de câncer^{62,67} ou trombocitopenia com necessidade de procedimentos invasivos.⁶⁸ Com isso em mente, pesquisas futuras poderiam ser mais proveitosas ao focar em estratégias de transfusão de componentes sanguíneos em pacientes que estejam ativamente sangrando, abrangendo não apenas a transfusão de plaquetas, mas também de concentrado de hemácias, plasma, fibrinogênio e/ou crioprecipitado.

Pergunta 8

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, quais intervenções farmacológicas podem ser indicadas para tratar os sintomas?

Recomendações

8. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro suspeito ou confirmado de dengue, a ABRAMEDE sugere a utilização de dipirona e/ou paracetamol para o controle dos sintomas.

(recomendação fraca; nível de evidência muito baixo a baixo a depender da medicação)

- Considerações relevantes:
 - Em pacientes sem controle adequado dos sintomas, é importante considerar as doses máximas de ambas drogas antes de pensar em medicações alternativas.
 - Dose máxima paracetamol: 4 g/dia.
 - Dose máxima dipirona: 4 a 6 g/dia.⁶⁹
 - Em pacientes sem controle adequado dos sintomas a despeito de doses máximas das medicações sugeridas, é razoável considerar o uso dos AINEs.

Sumário das Evidências

Foram analisados 5 estudos não randomizados sobre a segurança dos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) em 2.692 pacientes com dengue e adicionadas informações de 18 estudos com 3.361 pessoas tratadas por lesões musculoesqueléticas. Em relação ao paracetamol, incluíram-se dois estudos randomizados e quatro não randomizados, totalizando 3.220 pacientes com dengue. Quanto à dipirona, um estudo randomizado e quatro não randomizados abordaram sua segurança em 1.199 pacientes com dengue, além de dados sobre seu uso seguro em 3.716 pacientes com outras condições. O nível de evidência sobre os efeitos dos AINEs, paracetamol e dipirona foi considerado muito baixo a baixo, devido ao risco de vieses dos estudos analisados, imprecisão (estudos pequenos) e inconsistência entre alguns estudos.

Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs)

Há uma incerteza no efeito do uso de AINEs no aumento do risco de hemorragias em pacientes com dengue. Um estudo não randomizado com 683 pacientes com dengue, dos quais 154 apresentaram sangramentos de relevância clínica não especificada, mostrou um OR ajustado de 0,86 (IC 95%: 0,51–0,97).⁷⁰ Outros quatro estudos não randomizados, abrangendo 2.054 pacientes com dengue e 368 casos de sangramento sem correção para fatores de confusão, tiveram resultados variados: dois deles apontaram para um aumento na incidência de sangramento em pacientes tratados com AINEs,^{71,72} enquanto os outros dois não identificaram um aumento na incidência.^{73,74} Nos estudos com pacientes com dengue, também há incerteza sobre o efeito dos AINEs na incidência de dor abdominal e injúria hepática. Já em estudos de tratamento de dor aguda em outras populações, o uso de AINE parece estar de fato associado com maior risco de náusea e dor abdominal.⁷⁵

Paracetamol

Existe uma incerteza quanto ao efeito do paracetamol no risco de hemorragia em pacientes com dengue: dois estudos randomizados observaram um total de 2 eventos de sangramento gastrointestinal e 3 eventos de sangramento menor em 104 pacientes randomizados para paracetamol, e nenhum evento em 63 pacientes randomizados para o grupo controle (placebo ou dipirona), respectivamente.^{76,77} Um estudo não randomizado, que incluiu 729 pacientes com dengue e 86 eventos de sangramento, encontrou proporções similares de eventos entre pacientes tratados com paracetamol (12%), AINEs (12,5%) ou dipirona (9%).⁷⁴ Alguns estudos indicam que o uso de paracetamol pode levar a um aumento nos níveis de transaminases, mas nenhum relatou casos de insuficiência hepática aguda vinculada ao seu uso; todas as dosagens envolvidas eram as habituais, de até 4g por dia.^{76–81}

Dipirona

O único estudo clínico randomizado que comparou o uso de paracetamol e dipirona no tratamento sintomático de 79 crianças com dengue e sinais de alarme não identificou diferenças significativas em relação a efeitos adversos ou na

evolução da doença.⁷⁶ Apesar de dois estudos observacionais sugerirem uma possível relação entre o uso de dipirona e a progressão para formas mais graves da dengue^{73,82}, esses estudos apresentam falhas metodológicas notáveis, como a ausência de ajustes para variáveis confundidoras e o tamanho insuficiente das amostras. Outros dois estudos observacionais não mostraram tais associações, mas também sofrem dos mesmos problemas metodológicos.^{74,83}

Adicionalmente, uma revisão sistemática que examinou o uso de curta duração da dipirona não encontrou um risco elevado de eventos adversos em comparação ao paracetamol e aos AINEs. Dos 79 estudos analisados, envolvendo 3.716 pacientes, também não foram reportados casos de agranulocitose ou morte.

84

Benefícios

Faltam estudos conclusivos que contrastem a eficácia de diferentes medicamentos no manejo sintomático de pacientes com dengue, levando a escolha do tratamento a ser guiada principalmente pelo perfil de segurança das drogas. As pesquisas sobre a segurança de AINEs, dipirona e paracetamol apresentam limitações e não fornecem evidências definitivas.

Danos e ônus

No caso dos AINEs, os danos foram considerados incertos, observando-se também que eles poderiam ser confundidos com manifestações de dengue grave, como sangramentos. Para a dipirona e o paracetamol, o painel avaliou que os danos são menores, baseando-se no fato de que os efeitos colaterais relatados não são ameaçadores à vida.

Critérios decisórios e considerações adicionais

Embora não exista prova concreta de que AINEs aumentem o risco de sangramento nesses pacientes, a percepção de um perfil de segurança mais favorável para paracetamol e dipirona, somada ao fato de que ambas as drogas são amplamente disponíveis e bem conhecidas pelos médicos que trabalham em serviços de emergência, faz com que o painel da ABRAMEDE, juntamente com as recomendações do Ministério da Saúde e da OMS, prefira essas substâncias.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

O paracetamol e a dipirona são amplamente disponíveis nas unidades de emergência, e o painel considerou que a recomendação de seu uso não compromete a equidade no atendimento aos pacientes.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Pesquisas futuras poderiam investigar se existe um regime específico de paracetamol e/ou dipirona que seja mais eficaz e seguro para o manejo sintomático desses pacientes.

PRE-PRINT

Pergunta 9

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro de dengue grave e presença de choque circulatório, qual droga vasoativa deveria ser indicada como primeira escolha?

Recomendações

9. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro de dengue grave e presença de choque circulatório a despeito de reposição volêmica adequada, a ABRAMEDE sugere a utilização de noradrenalina como droga vasoativa de primeira escolha. *(recomendação fraca; nível de evidência muito baixo)*

- Considerações relevantes:

- Não houve consenso entre os membros do painel em relação ao melhor momento de iniciar o vasopressor no atendimento inicial, porém foi considerado razoável o início da noradrenalina após a ressuscitação com cristalóide e em paralelo ao uso de estratégias como os colóides naqueles pacientes refratários.
- O painel considerou que o racional de início precoce de droga vasoativa pode não ser benéfico em pacientes com dengue e poderia levar à sub-ressuscitação volêmica desses pacientes.
- Uma reposição volêmica adequada foi considerada como a realização da reposição de cristalóides com alíquotas de 20 ml/kg, repetidos até 3 vezes ou até o surgimento de sinais e/ou sintomas de congestão. Em pacientes com ausência de resposta a cristalóides e com evidência de hemoconcentração, infusão de albumina 0.5 a 1.5 g/kg também poderiam ser realizados antes do início da droga vasoativa.
- A terapia vasopressora deve ser preferencialmente guiada por metas, como pressão arterial média, tempo de enchimento capilar, débito urinário e lactato.

Sumário de Evidências

A literatura foi pesquisada por uma bibliotecária médica para os conceitos de dengue e vasopressores no departamento de emergência, sendo um total de 23 citações encontradas com a busca padronizada. *(Apêndice 2)* Todas as citações

foram revisadas por 2 metodologistas independentes e nenhuma preencheu os critérios de elegibilidade pré-definidos com base na pergunta PICO. Dessa maneira, não parece existir na literatura nenhuma evidência direta para guiar a escolha de droga vasoativa em pacientes com dengue grave e choque circulatório.

Nesse contexto, é possível utilizar evidências indiretas para tomar uma decisão de qual droga vasoativa poderia ser indicada como primeira escolha. Considerando que o extravasamento de plasma secundário ao aumento da permeabilidade capilar é o principal mecanismo fisiopatológico da síndrome do choque pela dengue,⁵⁸ após a reposição volêmica adequada com solução cristalóide seguida por soluções coloidais, em pacientes que permanecem com sinais de má perfusão sistêmica e apresentam sinais de sobrecarga volêmica,^{53,85} é razoável o início de droga vasoativa com propriedades vasoconstritoras, como a Noradrenalina e a Vasopressina.^{86,87}

Benefícios

As evidências disponíveis não respaldam a existência de um benefício no uso de drogas vasoativas (incluindo a noradrenalina) em pacientes com quadro de dengue grave e presença de choque circulatório.

Cabe ressaltar, no entanto, que o uso de drogas vasoativas em pacientes que permanecem com sinais de má perfusão pode ser necessário. A sobrecarga volêmica já demonstrou efeitos adversos, incluindo aumento de mortalidade.⁸⁸ Além disso, especificamente em pacientes com síndrome do choque pela dengue, sobretudo em mulheres, pacientes desnutridos, e que receberam fluidoterapia endovenosa prolongada ou administração de bolus de expansão volêmica, apresentam mais complicações associadas à sobrecarga volêmica.⁸⁵

Danos e ônus

O início de droga vasoativa não interrompe o processo fisiopatológico de extravasamento de plasma, e reavaliação para novas alterações são importantes no processo terapêutico em pacientes com síndrome de choque pela dengue.⁵³

Complicações secundárias ao uso de drogas vasoativas podem ser graves e potencialmente fatais, e incluem arritmias cardíacas graves, infarto agudo do miocárdio, isquemia mesentérica e isquemia de membros.⁸⁹

Critérios decisórios e considerações adicionais

Considerando que a noradrenalina é a droga de escolha em pacientes com choque indiferenciado, sobretudo em pacientes com choque de mecanismo distributivo,⁹⁰ e que, na ausência de melhores evidências, relatos de casos demonstraram segurança em seu uso em pacientes com síndrome de choque pela dengue,^{91,92} essa medicação é sugerida como a primeira escolha em pacientes com indicação de início de drogas vasoativas.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A disponibilidade limitada de vasopressina em algumas unidades de emergência reforça a escolha pela noradrenalina, visto que esta está mais amplamente disponível, promovendo assim a equidade no tratamento.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Pesquisas futuras são essenciais para determinar o benefício de drogas vasoativas, estabelecer a droga e a dose de escolha, além do tempo ideal de início da medicação em pacientes com quadro de dengue grave e choque circulatório.

Pergunta 10

Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro de dengue grave e choque hemorrágico que estejam utilizando antiagregantes ou anticoagulantes, há terapia específica validada? Se sim, qual deveria ser utilizada?

Recomendações

10. Em pacientes adultos atendidos no DE com quadro de dengue grave e choque hemorrágico que estejam utilizando antiagregantes ou anticoagulantes, não há evidências que validem terapias específicas para reversão desses agentes.

(não foi possível gerar recomendações específicas para essa pergunta)

- Considerações relevantes:

- Na vigência de sangramento ameaçador à vida (ou seja, choque hemorrágico), tanto antiagregantes quanto os anticoagulantes devem ser descontinuados.
- Não houve consenso entre os membros do painel sobre a aplicação de evidências indiretas do uso de reversores para a população de pacientes com dengue e sangramento. Parte do painel considerou razoável utilizar diretrizes de outras populações (Ex.: vítimas de trauma com sangramento ameaçador à vida) para guiar o tratamento⁹³. O uso da tromboelastometria para guiar as terapias específicas também foi discutido como opção razoável, usando de novo evidências indiretas de outras populações.

Sumário das Evidências

A literatura foi pesquisada por uma bibliotecária médica para os conceitos de dengue, anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e o contexto de emergência, sendo um total de 23 citações encontradas com a busca padronizada. (Apêndice 2) Todas as citações foram revisadas por 2 metodologistas independentes e nenhuma preencheu os critérios de elegibilidade pré-definidos com base na pergunta PICO. Dessa maneira, não parece existir na literatura nenhuma evidência direta para guiar terapias específicas em pacientes com dengue grave e choque hemorrágico que estejam utilizando antiagregantes ou anticoagulantes.

Não há ensaio clínico randomizado ou evidências de maior robustez que avaliem o benefício da transfusão de plaquetas para pacientes com dengue e manifestações hemorrágicas significativas. Por outro lado, o risco da lise plaquetária imunomediada está relatado e pode destruir as plaquetas do doador. No entanto, parece razoável considerar a transfusão de plaquetas em casos de sangramento grave e persistente com risco de vida, quando da presença de trombocitopenia. Há que se considerar que a trombocitopenia não é única causa de sangramento, sendo importante avaliar e corrigir anormalidades de coagulação, particularmente se possível com o uso da tromboelastografia/tromboelastometria, considerando a imprecisão maior do coagulograma.

Também não há evidências em pacientes com dengue para apoiar o uso rotineiro de agentes, como fator VII ativado recombinante (rFVIIa), IVIg e globulina anti-D, plasma fresco e crioprecipitado sem o adequado conhecimento dos mecanismos ou fator associado ao sangramento, estendendo-se o uso de antídotos ou fármacos para neutralização de anticoagulantes em uso prévio.

Benefícios

Não há evidências sobre manuseio de reversão de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários em pacientes com dengue e manifestações hemorrágicas graves. Se considerar a evidência indireta de outras populações com choque hemorrágico (Ex.: trauma), algumas estratégias como a reversão de anticoagulação da varfarina com complexo protrombínico, por exemplo, poderiam ser consideradas. Além disso, o uso de tromboelastometria também ajudaria a definir quais terapias específicas o paciente se beneficia com base na identificação mais precisa dos distúrbios da coagulação.

Danos e ônus

O uso indiscriminado de agentes reversores em pacientes com dengue e sangramento poderia levar a um aumento de eventos trombóticos. Esse foi um dos motivos pelo qual não houve consenso do painel em extrapolar evidências de outras populações para aplicar em pacientes com dengue e sangramento ameaçador da vida que estejam em uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes.

Critérios decisórios e considerações adicionais

Ao não gerar recomendações específicas para essa pergunta, o painel levou em consideração a incerteza quanto aos benefícios dos agentes reversores no contexto de dengue grave. Ainda que haja potencial benefício baseado em plausibilidade biológica, a ausência de evidências na população com dengue e manifestações hemorrágicas foi um critério decisório.

Equidade na prestação de cuidados de saúde

A disponibilidade limitada de reversores de anticoagulantes pode comprometer a equidade no acesso a essas intervenções.

Conclusões e necessidades futuras de pesquisa

Em pacientes com dengue grave e choque hemorrágico que estejam utilizando antiagregantes ou anticoagulantes, é necessário que estudos futuros avaliem a eficácia e segurança de agentes reversores específicos. Nesse meio tempo, a extrapolação do manejo de choque hemorrágico de outras populações deve ser feita com cautela.

Problemas gerais necessários para interpretação e implementação correta das recomendações

Limitações

As limitações desta diretriz são diversas, incluindo:

- A necessidade de adaptar 7 das 10 perguntas a partir de uma diretriz pré-existente, dada a urgência em fornecer orientações aos médicos atuantes nas emergências brasileiras. Essa adaptação reflete a pressão para desenvolver rapidamente uma diretriz relevante para o contexto nacional, mas pode limitar a especificidade e a abrangência das recomendações para a realidade brasileira.
- A restrição a abordar apenas 10 questões devido à limitação de tempo e recursos para elaborar uma diretriz que respondesse a um número maior de questões de forma metodologicamente rigorosa. Essa decisão, embora intencional para manter a aderência à metodologia GRADE – reconhecida mundialmente e recomendada pela OMS para o desenvolvimento de diretrizes clínicas por sociedades que representam especialistas no tema –, restringe o escopo da diretriz e pode deixar lacunas importantes no manejo da dengue em contextos de emergência.
- A maioria das recomendações apresenta uma força considerada fraca e baseia-se em um nível de evidência baixo. Isso destaca a escassez de evidências robustas disponíveis para fundamentar recomendações mais fortes, indicando uma área crítica onde mais pesquisas são necessárias.

Essas limitações ressaltam a importância de uma abordagem contínua de revisão e atualização das diretrizes à medida que novas evidências se tornam disponíveis, além da necessidade de investimento em pesquisa para fortalecer a base de evidências que suportam o manejo da dengue em ambientes de emergência.

Preferências e valores assumidos

No processo de elaboração desta diretriz, as preferências e valores predominantes são dos médicos emergencistas, a maioria atuante em DEs

hospitalares. Contudo, a Medicina de Emergência abrange tanto o atendimento em departamentos hospitalares quanto em UPAs. Buscou-se também incorporar a perspectiva de emergencistas que atendem pacientes nessas unidades. Adicionalmente, foi considerada a realidade brasileira de superlotação das emergências, destacando a importância de desenvolver diretrizes baseadas em evidências que orientem o uso mais eficiente dos recursos disponíveis nas emergências do país.

Considerações de implementação

Para assegurar uma implementação eficaz das recomendações, é crucial uma leitura cuidadosa das considerações relevantes associadas a cada recomendação, uma vez que elas esclarecem nuances relacionadas a subgrupos específicos de pacientes e consideram a aplicabilidade dessas orientações dentro do contexto de um sistema de saúde com suas particularidades. Por exemplo, os critérios de internação foram desenvolvidos levando em conta tanto o sistema de saúde público quanto o privado. No entanto, é importante reconhecer que as decisões finais podem precisar ser adaptadas em função de variáveis não contempladas por esta diretriz, refletindo a necessidade de flexibilidade e avaliação criteriosa por parte dos profissionais de saúde no momento da aplicação das recomendações nas emergências.

Planejamento para atualização da diretriz

Esta diretriz poderá ser atualizada futuramente se estudos emergirem e forem considerados pela Comissão de Diretrizes Clínicas da ABRAMEDE como capazes de alterar significativamente as práticas e diretrizes recomendadas. Com o avanço no desenvolvimento de vacinas contra a dengue, é possível que enfrentemos epidemias menos intensas no futuro e que a produção de novas evidências sobre o tema se torne ainda mais escassa.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram da redação e da revisão deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Kularatne SAM. Dengue fever. *BMJ*. 2015;351:h4661. doi:10.1136/bmj.h4661
2. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-1432. doi:10.1056/NEJMra1110265
3. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9966):453-465. doi:10.1016/S0140-6736(14)60572-9
4. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico Adulto e Pediátrico. Accessed October 3, 2024. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_6ed.pdf
5. *Monitoramento Arboviroses*.; 2024. Accessed March 27, 2024. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>
6. Dengue Virus and Dengue - Module 2 - Causes of Death. Accessed February 28, 2024. <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page50639.html>
7. Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods*. Published online July 14, 2018. doi:10.1002/jrsm.1313
8. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
9. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition. 2009;(WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1). Accessed December 7, 2016. <https://iris.who.int/handle/10665/44188>
10. *Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Dengue, Chikungunya, and Zika*. Pan American Health Organization; 2022. doi:10.37774/9789275124871
11. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
12. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of

- trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-110. doi:10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
13. Carpenter CR, E Silva LOJ, Upadhye S, Broder JS, Bellolio F. A candle in the dark: The role of indirect evidence in emergency medicine clinical practice guidelines. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2022;29(5):674-677. doi:10.1111/acem.14494
 14. Setiawan MW, Samsi TK, Pool TN, Sugianto D, Wulur H. Gallbladder wall thickening in dengue hemorrhagic fever: An ultrasonographic study. *J Clin Ultrasound.* 1995;23(6):357-362. doi:10.1002/jcu.1870230605
 15. Setiawan MW, Samsi TK, Wulur H, Sugianto D, Pool TN. Dengue haemorrhagic fever: ultrasound as an aid to predict the severity of the disease. *Pediatr Radiol.* 1998;28(1):1-4. doi:10.1007/s002470050281
 16. Gleeson T, Pagnarith Y, Habsreng E, et al. Dengue Management in Triage using Ultrasound in children from Cambodia: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health - West Pac.* 2022;19:100371. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100371
 17. Chacko B, Subramanian G. Clinical, Laboratory and Radiological Parameters in Children with Dengue Fever and Predictive Factors for Dengue Shock Syndrome. *J Trop Pediatr.* 2007;54(2):137-140. doi:10.1093/tropej/fmm084
 18. Pothapregada S, Kullu P, Kamalakannan B, Thulasingam M. Is Ultrasound a Useful Tool to Predict Severe Dengue Infection? *Indian J Pediatr.* 2016;83(6):500-504. doi:10.1007/s12098-015-2013-y
 19. Bharath Kumar Reddy KR, Lakshmana RR, Veerappa BG, Shivananda. Ultrasonography as a tool in predicting the severity of dengue fever in children--a useful aid in a developing country. *Pediatr Radiol.* 2013;43(8):971-977. doi:10.1007/s00247-013-2642-0
 20. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, et al. Ultrasound measurement of gallbladder wall thickening as a diagnostic test and prognostic indicator for severe dengue in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):850-852. doi:10.1097/INF.0b013e3180619692
 21. Raman R, Lakshmi M. Correlation of inferior vena cava ultrasound with packed cell volume and clinical condition in children with dengue fever. *J Emerg Med Trauma Acute Care.* 2016;2016(3). doi:https://doi.org/10.5339/jemtac.2016.6
 22. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, et al. Natural history of

- plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(4):283-290; discussion 291-292.
doi:10.1097/01.inf.0000258612.26743.10
23. Yousaf KR, Atiq S, Sheikh QS, Nisar MS, Khalid S. Sonographic features of polyserositis as an adjunct to clinico-pathological parameters in diagnosing and predicting the severity of dengue fever.
24. Khurram M, Qayyum W, Umar M, Jawad M, Mumtaz S, Khaar HTB. Ultrasonographic pattern of plasma leak in dengue haemorrhagic fever. *J Pak Med Assoc.* 2016;66(3).
25. Adil B, Rabbani A, Ahmed S, Arshad IS, Khalid MA. Gall Bladder Wall Thickening in Dengue Fever - Aid in Labelling Dengue Hemorrhagic Fever and a Marker of Severity. *Cureus.* 2020;12(11):e11331. doi:10.7759/cureus.11331
26. Tavares MDA, João GAP, Bastos MS, et al. Clinical relevance of gallbladder wall thickening for dengue severity: A cross-sectional study. Schildgen O, ed. *PLOS ONE.* 2019;14(8):e0218939. doi:10.1371/journal.pone.0218939
27. Ibrahim MA, Hamzah SS, Md Noor J, et al. The association of ultrasound assessment of gallbladder wall thickness with dengue fever severity. *Ultrasound J.* 2022;14(1):13. doi:10.1186/s13089-022-00262-w
28. Chai XT. Ultrasound findings of plasma leakage as imaging adjunct in clinical management of dengue fever without warning signs. 2020;75(6).
29. Michels M, Sumardi U, De Mast Q, et al. The Predictive Diagnostic Value of Serial Daily Bedside Ultrasonography for Severe Dengue in Indonesian Adults. Lopes Da Fonseca BA, ed. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(6):e2277. doi:10.1371/journal.pntd.0002277
30. Sigera PC, Weeratunga P, Deepika Fernando S, Lakshitha De Silva N, Rodrigo C, Rajapakse S. Rational use of ultrasonography with triaging of patients to detect dengue plasma leakage in resource limited settings: a prospective cohort study. *Trop Med Int Health.* 2021;26(8):993-1001. doi:10.1111/tmi.13594
31. Quiroz-Moreno R. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*
32. Lakshman A, Balasubramanian P, Nampoothiri RV, Vijayvergiya R, Bhalla A, Varma SC. Elevated cardiac biomarkers and echocardiographic left ventricular dysfunction at admission in patients with dengue fever: report from a tertiary care

- center in Northwest India. *Trop Doct.* 2018;48(4):261-265.
doi:10.1177/0049475518785315
33. Thulkar S, Sharma S, Srivastava DN, Sharma SK, Berry M, Pandey RM. Sonographic findings in grade III dengue hemorrhagic fever in adults. *J Clin Ultrasound JCU.* 2000;28(1):34-37. doi:10.1002/(sici)1097-0096(200001)28:1<34::aid-jcu5>3.0.co;2-d
34. Sharma N, Mahi S, Bhalla A, Singh V, Varma S, Ratho RK. Dengue fever related acalculous cholecystitis in a North Indian tertiary care hospital. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(4):664-667. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04295.x
35. Wu K, Changchien C, Kuo C, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. *J Clin Ultrasound.* 2004;32(8):386-388. doi:10.1002/jcu.20060
36. Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):e27-e54. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.08.457
37. Sorensen B, Hunskaar S. Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J.* 2019;11(1):31. doi:10.1186/s13089-019-0145-4
38. Dupriez F, Geukens P, Penaloza A, Vanpee D, Bekkering G, Bobbia X. Agreement of emergency physician-performed ultrasound versus RADIology-performed UltraSound for cholelithiasis or cholecystitis: a systematic review. *Eur J Emerg Med.* 2021;28(5). https://journals.lww.com/euro-emergencymed/fulltext/2021/09000/agreement_of_emergency_physician_performed.9.aspx
39. Zaki HA, Albaroudi B, Shaban EE, et al. Advancement in pleura effusion diagnosis: a systematic review and meta-analysis of point-of-care ultrasound versus radiographic thoracic imaging. *Ultrasound J.* 2024;16(1):3. doi:10.1186/s13089-023-00356-z
40. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010;8(1):15-22. doi:10.1016/j.cgh.2009.08.034
41. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529.

doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009

42. Pellegrini JAS, Cordioli RL, Grumann ACB, Ziegelmann PK, Taniguchi LU. Point-of-care ultrasonography in Brazilian intensive care units: a national survey. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):50. doi:10.1186/s13613-018-0397-3
43. Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg*. 2001;67(4):364-368.
44. Augusto Tambelli R, Sylvana Martins da Silva P, Ujakow Correa Schubert D, et al. Extended Focused Assessment Sonography in Dengue (E-FASD):: protocolo de ultrassom point of care para avaliação de pacientes com dengue. *JBMEDE - J Bras Med Emergência*. 2024;4(1):e24005. doi:10.54143/jbmede.v4i1.186
45. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664. doi:10.1001/jama.2019.0071
46. World Health Organization, ed. *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control*. 2nd ed. World Health Organization; 1997.
47. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184. doi:10.1159/000339789
48. Lauque D, Khalemsky A, Boudi Z, et al. Length-of-Stay in the Emergency Department and In-Hospital Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;12(1). doi:10.3390/jcm12010032
49. Relator: Mauro Luiz de Brito Ribeiro. Resolução Conselho Federal de Medicina nº 2.077/14. Accessed March 18, 2024. <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/resolucao2077.pdf>
50. Borghi D, Canetti MD, Braz W, Cortes L, Vasconcellos RC. Field hospital for fluid intake: The solution for the decrease mortality in dengue fever. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e45. doi:10.1016/j.ijid.2010.02.1587
51. Marra AR, de Matos GFJ, Janeri RD, Machado PS, Schvartsman C, dos Santos OFP. Managing patients with dengue fever during an epidemic: the importance of a hydration tent and of a multidisciplinary approach. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):335. doi:10.1186/1756-0500-4-335

52. Ahmad MH, Ibrahim MI, Mohamed Z, et al. The Sensitivity, Specificity and Accuracy of Warning Signs in Predicting Severe Dengue, the Severe Dengue Prevalence and Its Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9). doi:10.3390/ijerph15092018
53. Rosenberger KD, Lum L, Alexander N, et al. Vascular leakage in dengue – clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21(3):445-453. doi:https://doi.org/10.1111/tmi.12666
54. Kattan E, Castro R, Miralles-Aguiar F, Hernández G, Rola P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit Care*. 2022;71:154070. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154070
55. Prasetyo RV, Azis AL, Soegijanto S. Comparison of the efficacy and safety of hydroxyethyl starch 130/0.4 and Ringer's lactate in children with grade III dengue hemorrhagic fever. *Paediatr Indones*. 2009;49(2):97. doi:10.14238/pi49.2.2009.97-103
56. Dung NM, Day NPJ, Tam DTH, et al. Fluid Replacement in Dengue Shock Syndrome: A Randomized, Double-Blind Comparison of Four Intravenous-Fluid Regimens. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):787-794. doi:10.1086/520435
57. Nhan NT, Phuong CXT, Kneen R, et al. Acute Management of Dengue Shock Syndrome: A Randomized Double-Blind Comparison of 4 Intravenous Fluid Regimens in the First Hour. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):204-213. doi:10.1086/318479
58. Wills BA, Dung NM, Loan HT, et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877-889. doi:10.1056/NEJMoa044057
59. Lewis SR, Pritchard, MW, Evans, DJW, Butler, AR, Alderson, P, Smith, AF, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(8). doi:10.1002/14651858.CD000567.pub7
60. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, et al. Balanced crystalloids versus saline for critically ill patients (BEST-Living): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2024;12(3):237-246. doi:10.1016/S2213-2600(23)00417-4
61. Astapenko D, Navratil P, Pouska J, Cerny V. Clinical physiology aspects of chloremia in fluid therapy: a systematic review. *Perioper Med*. 2020;9(1):40.

doi:10.1186/s13741-020-00171-3

62. Soff G, Leader A, Al-Samkari H, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost JTH*. 2024;22(1):53-60.
doi:10.1016/j.jtha.2023.09.031
63. Sellahewa K, Samaraweera N, Thusita K, Fernando J. Is fresh frozen plasma effective for thrombocytopenia in adults with dengue fever? A prospective randomised double blind controlled study. *Ceylon Med J*. 2008;53(2):36.
doi:10.4038/cmj.v53i2.229
64. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, et al. Effectiveness of Platelet Transfusion in Dengue Fever: A Randomized Controlled Trial. *Transfus Med Hemotherapy*. 2013;40(5):362-368. doi:10.1159/000354837
65. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10079):1611-1618. doi:10.1016/S0140-6736(17)30269-6
66. Lee TH, Wong JGX, Leo YS, et al. Potential Harm of Prophylactic Platelet Transfusion in Adult Dengue Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):1-10. doi:10.1371/journal.pntd.0004576
67. Anthon CT, Granholm A, Sivapalan P, et al. Prophylactic platelet transfusions versus no prophylaxis in hospitalized patients with thrombocytopenia: A systematic review with meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2022;62(10):2117-2136. doi:10.1111/trf.17064
68. van Baarle FLF, van de Weerd EK, van der Velden WJFM, et al. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1956-1965. doi:10.1056/NEJMoa2214322
69. Melgarejo-Ortuño A, Ribed-Sánchez A, Giménez-Manzorro Á, Zorrila-Ortúzar J, Sanjurjo-Saez M. Are we overdosing parenteral metamizole? *Cir Esp Engl Ed*. 2021;99(1):68-70. doi:10.1016/j.cireng.2020.02.013
70. Bhaskar E, Sowmya G, Moorthy S, Sundar V. Prevalence, patterns, and factors associated with bleeding tendencies in dengue. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9(01):105-110. doi:10.3855/jidc.5031

71. WANG JY, TSENG CC, LEE CS, CHENG KP. Clinical and upper gastroendoscopic features of patients with dengue virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 1990;5(6):664-668. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1990.tb01122.x>
72. Wijewickrama A. Dengue, bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Ceylon Coll Physicians*. Published online December 2017. doi:10.4038/jccp.v48i2.7824
73. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LÁ, Martínez-Vega RA. Efecto de la administración temprana de dipirona sobre la gravedad del dengue en una cohorte prospectiva. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2005;23(10):593-597. doi:<https://doi.org/10.1157/13081567>
74. Diaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martinez-Vega RA. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. *J Clin Virol*. 2010;49(1):11-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.06.011>
75. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730-738. doi:10.7326/M19-3601
76. Lesczinsky DMC, Gutiérrez SP, Torrico A, Paz FT. Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma.
77. Vasikasin V, Rojduongrattana T, Chuerboonchai W, et al. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2019;7(5):e664-e670. doi:10.1016/S2214-109X(19)30032-4
78. Pandejpong D, Saengsuri P, Rattarittamrong R, Rujipattanakul T, Chouriyagune C. Is excessive acetaminophen intake associated with transaminitis in adult patients with dengue fever? *Intern Med J*. 2015;45(6):653-658. doi:10.1111/imj.12756
79. Syed AA, Aslam F, Hakeem H, Siddiqui F, Nasir N. Frequency of worsening liver function in severe dengue hepatitis patients receiving paracetamol: A retrospective analysis of hospital data. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(3).
80. Thomas L, Brouste Y, Najioullah F, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010;48(2):96-99. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.03.008>

81. Djossou F, Vesin G, Walter G, et al. Incidence and predictive factors of transaminase elevation in patients consulting for dengue fever in Cayenne Hospital, French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016;110(2):134-140. doi:10.1093/trstmh/trv117
82. Gutierrez Lesmes OA, Plata Casas LI, Montaña Contreras SC. Mortalidad en pacientes menores de edad con diagnóstico de dengue y su relación con el uso de Dipirona. *Univ Salud.* 2016;18(3):550. doi:10.22267/rus.161803.60
83. Rosaldo AR, Almaraz RT. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Interna México.* Published online 2006.
84. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Manzoli L, ed. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0122918. doi:10.1371/journal.pone.0122918
85. Premaratna R, Ragupathy A, Miththinda JKND, de Silva HJ. Timing, predictors, and progress of third space fluid accumulation during preliminary phase fluid resuscitation in adult patients with dengue. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2013;17(7):e505-509. doi:10.1016/j.ijid.2012.12.021
86. Wongs A. FLUID AND HEMODYNAMIC MANAGEMENT IN SEVERE DENGUE. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46 Suppl 1:123-127.
87. Michels M, Djamiatun K, Faradz SMH, Koenders MMJF, de Mast Q, van der Ven AJAM. High plasma mid-regional pro-adrenomedullin levels in children with severe dengue virus infections. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2011;50(1):8-12. doi:10.1016/j.jcv.2010.09.008
88. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(13):1233-1240. doi:10.1001/jama.2017.10913
89. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-887. doi:10.1056/NEJMoa067373
90. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-789. doi:10.1056/NEJMoa0907118
91. Jayaweera DK, Subasinghe S, De Silva RF, Sanjeewa WAHP, Jayawickreme

- KP. Complicated Dengue Fever and Its Treatment Dilemmas: A Single-Center Experience in Sri Lanka. *Case Rep Infect Dis.* 2021;2021:8854282.
doi:10.1155/2021/8854282
92. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(1):120-127.
doi:10.4103/0974-2700.76835
93. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care Lond Engl.* 2023;27(1):80. doi:10.1186/s13054-023-04327-7

PRE-PRINT