

EDITORIAL | EDITORIAL

Princípios éticos para pesquisa médica na Medicina de Emergência

Ethical principles for medical research in Emergency Medicine

Julio Flávio Meirelles Marchini, Rodrigo Antonio Brandão Neto

SÉRIE HISTÓRICA | HISTORICAL SERIE

A primeira residência em Medicina de Emergência

The first residency in emergency medicine

*Carmen Lúcia Rasia***O reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência**

Recognition of Emergency Medicine

*Luiz Alexandre Alegretti Borges***A valorização da especialidade de Emergência Pediátrica e o apoio da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência: uma criança não é um adulto em miniatura**

The appreciation of the specialty of Pediatric Emergency and the support of the Brazilian Society of Pediatrics and Brazilian Association of Emergency Medicine: a child is not a miniature adult

João Carlos Batista Santana

ARTIGO ESPECIAL | SPECIAL ARTICLE

Diretrizes clínicas da ABRAMEDE para o manejo de dengue em pacientes adultos na emergência

ABRAMEDE clinical practice guidelines for the management of dengue in adult emergency department patients

Lucas Oliveira Junqueira e Silva, Rafael von Hellmann, Ian Ward Abdalla Maia, Rodrigo Antonio Brandão Neto, Daniel Ujakow Correa Schubert, Júlio Marchini, Uri Adrian Prync Flato, Patrícia Lopes Gaspar, Ariane Coester, Maria Camila Lunardi, Hamilton Rocha, Vinicius Ortigosa Nogueira, Kaile de Araújo Cunha, Vítor Benincá, Ludhmila Abrahão Hajjar, Julio César Garcia Alencar, Hélio Penna Guimarães

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

Efeito de uma pandemia sobre a capacidade de resiliência de médicos brasileiros trabalhadores da linha de frente

Effect of a pandemic on the resilience of Brazilian frontline doctors

Vítor Machado Benincá, Louyze Souzbach, Silvio Bianco Consolaro, Alexandra Ioppi Zugno

REVISÃO | REVIEW

Aplicando o raciocínio bayesiano para melhorar a precisão diagnóstica no Departamento de Emergências

Applying Bayesian reasoning to enhance diagnostic precision in the Emergency Department

Letícia de Oliveira Pinto, José Nunes de Alencar Neto

PEARLS FROM THE COCHRANE LIBRARY FOR EMERGENCY PHYSICIANS

Limiares de transfusão para orientar a transfusão de hemácias: uma revisão Cochrane*Jeffrey L Carson, Simon J Stanworth, Jane A Dennis, Marialena Trivella, Nareg Roubinian, Dean A Fergusson, Darrell Triulzi, Carolyn Dorée, Paul C Hébert***Ressonância magnética (RM) para diagnóstico de apendicite aguda: uma revisão Cochrane***Nigel D'Souza, Georgina Hicks, Richard Beable, Antony Higginson, Bo Rud*

JORNAL BRASILEIRO *de* MEDICINA DE EMERGÊNCIA

www.jbmede.com.br

e-ISSN 2763-776X

ABR/MAIO/JUN 2024, VOLUME 4, NÚMERO 2 | APR/MAY/JUNE 2024, VOLUME 4, NUMBER 2

O Jornal Brasileiro de Medicina de Emergência (JBMEDE) inicia sua história como mais um marco na consolidação da jovem especialidade de Medicina de Emergência no Brasil e ratifica um dos pilares da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) como força motriz e difusora do conhecimento da especialidade no país. O periódico nasce com periodicidade trimestral, um corpo editorial fortemente associado à área e revisores comprometidos com a geração e a prática baseada nas melhores evidências científicas. Com orgulho, a ABRAMEDE constrói ações em prol do desenvolvimento da educação médica permanente, fortalecimento da especialidade e contínua melhoria das práticas assistenciais.

EDITOR (*Editor*)

Helio Penna Guimarães

EDITOR ASSISTENTE (*Assistant Editor*)

Vitor Machado Benincá

EDITORES ASSOCIADOS (*Associated Editors*)

Antônio Pazin Filho
Eloisa Bohnenstengel
Gustavo Pereira Fraga
Leonardo Goltara Almeida
Roseny Rodrigues
Thiago Domingos Corrêa

CONSELHO EDITORIAL (*Editorial Board*)

Conselho Editorial Nacional (*National Editorial Board*)

Ana Paula da Rocha Freitas
Carlos Henrique Miranda
Cleverson Rodrigues Fernandes
Daniel Schubert
Henrique Herpich
Heraldo Possolo Souza
João Carlos Batista Santana
Jorge Michel Ribera
José Leão de Souza Júnior
Jule Rouse de Oliveira Gonçalves Santos
Juliana Sartorelo Carneiro Bittencourt Almeida
Júlio Cesar Garcia de Alencar
Julio Flávio Meirelles Marchini
Maria Camila Lunardi
Maria Cecília de Toledo Damasceno
Ricardo Galessio Cardoso
Ricardo Luiz Cordioli
Suzana Margareth Ajeje Lobo
Thiago Martins Santos
Tiago de Araujo Guerra Grangeia
Uri Adrian Prync Flato
Welfane Cordeiro Júnior

Conselho Editorial Internacional (*International Editorial Board*)

Adelina Branca Madeira Pereira
Edgardo Menendez
Gonzalo Martin Camargo
Nelson Pereira

CONTATO

Secretaria editorial
secretaria@jbmede.com.br

SUMÁRIO

SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- e24014** Princípios éticos para pesquisa médica na Medicina de Emergência
Ethical principles for medical research in Emergency Medicine
Julio Flávio Meirelles Marchini, Rodrigo Antonio Brandão Neto

SÉRIE HISTÓRICA | HISTORICAL SERIE

- e24015** A primeira residência em Medicina de Emergência
The first residency in emergency medicine
Carmen Lúcia Rasia
- e24016** O reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência
Recognition of Emergency Medicine
Luiz Alexandre Alegretti Borges
- e24017** A valorização da especialidade de Emergência Pediátrica e o apoio da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência: uma criança não é um adulto em miniatura
The appreciation of the specialty of Pediatric Emergency and the support of the Brazilian Society of Pediatrics and Brazilian Association of Emergency Medicine: a child is not a miniature adult
João Carlos Batista Santana

ARTIGO ESPECIAL | SPECIAL ARTICLE

- e24018** Diretrizes clínicas da ABRAMEDE para o manejo de dengue em pacientes adultos na emergência
ABRAMEDE clinical practice guidelines for the management of dengue in adult emergency department patients
Lucas Oliveira Junqueira e Silva, Rafael von Hellmann, Ian Ward Abdalla Maia, Rodrigo Antonio Brandão Neto, Daniel Ujakow Correa Schubert, Júlio Marchini, Uri Adrian Prync Flato, Patrícia Lopes Gaspar, Ariane Coester, Maria Camila Lunardi, Hamilton Rocha, Vinicius Ortigosa Nogueira, Kaile de Araújo Cunha, Vitor Benincá, Ludhmila Abrahão Hajjar, Julio César Garcia Alencar, Hélio Penna Guimarães

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

- e24019** Efeito de uma pandemia sobre a capacidade de resiliência de médicos brasileiros trabalhadores da linha de frente
Effect of a pandemic on the resilience of Brazilian frontline doctors
Vitor Machado Benincá, Louyze Souzbach, Silvio Bianco Consolaro, Alexandra Ioppi Zugno

REVISÃO | REVIEW

- e24020** Aplicando o raciocínio bayesiano para melhorar a precisão diagnóstica no Departamento de Emergências
Applying Bayesian reasoning to enhance diagnostic precision in the Emergency Department
Letícia de Oliveira Pinto, José Nunes de Alencar Neto

PEARLS FROM THE COCHRANE LIBRARY FOR EMERGENCY PHYSICIANS

- e24021** Limiares de transfusão para orientar a transfusão de hemácias: uma revisão Cochrane
Jeffrey L Carson, Simon J Stanworth, Jane A Dennis, Marialena Trivella, Nareg Roubinian, Dean A Fergusson, Darrell Triulzi, Carolyn Dorée, Paul C Hébert
- e24022** Ressonância magnética (RM) para diagnóstico de apendicite aguda: uma revisão Cochrane
Nigel D'Souza, Georgina Hicks, Richard Beable, Antony Higginson, Bo Rud

Princípios éticos para pesquisa médica na Medicina de Emergência

Ethical principles for medical research in Emergency Medicine

JULIO FLÁVIO MEIRELLES MARCHINI¹, RODRIGO ANTONIO BRANDÃO NETO¹

¹ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Entre 1942 e 1945, em campos de concentração na Alemanha nazista, foram realizados vários “experimentos médicos” em prisioneiros. Todos esses experimentos são condenados e não possuem valor médico. Uma revisão de 1990 dos experimentos de congelamento em Dachau concluiu que o estudo tinha “todos os ingredientes de uma fraude científica”, e os dados “não avançam a ciência ou salvam vidas humanas”.¹ Os médicos envolvidos foram julgados no caso Estados Unidos *versus* Karl Brandt et al. Em sua defesa, os médicos argumentaram que não existia uma lei internacional sobre experimentação médica.

Em resposta, Leo Alexander e Andrew Ivy, representando a *American Medical Association*, escreveram um memorando com dez pontos. Esse documento ficou conhecido como o Código de Nuremberg, uma coleção de princípios éticos para pesquisa em experimentação humana.² Na seção intitulada “Experimentos humanos permitíveis”, eles afirmam que “o consentimento voluntário é absolutamente essencial”.² “A pessoa envolvida deve ter a capacidade legal de dar consentimento, exercendo seu poder de livre escolha sem intervenção de força, fraude, coação, exagero, enganação ou qualquer forma de coerção, e

ter conhecimento suficiente e compreensão dos elementos envolvidos no assunto que permitam um entendimento e uma escolha esclarecida.”² Esta é uma declaração de dignidade humana diante da barbárie que havia ocorrido.

A Declaração de Helsinki,³ adotada em 1964, desenvolveu os dez princípios do Código de Nuremberg e os vinculou à Declaração de Genebra,³ a versão moderna do juramento de Hipócrates. A Declaração de Helsinki passou por sete revisões, sendo a mais recente realizada em Caucaia, na região metropolitana de Fortaleza, em outubro de 2013.

A evolução do código original até a declaração atual mostra que o consentimento passou de “absolutamente essencial” para ser “sempre obtido se possível”. Mais especificamente, os parágrafos 28 e 30 da declaração dizem respeito à Medicina de Emergência.³ Esses parágrafos abordam os sujeitos de pesquisa incapazes de fornecer o consentimento informado. No Art. 28, a recomendação é procurar o consentimento informado do representante legalmente autorizado, mas isso não é suficiente. Também é necessário que a pesquisa só possa ser aprovada se o sujeito de pesquisa fizer parte da população que se beneficiará dos resultados; a natureza da pesquisa exige o envolvimento

Recebido: 28/6/2024 • Aceito: 29/7/2024

Autor correspondente:

Julio Flávio Meirelles Marchini
E-mail: julio.marchini@fm.usp.br

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Marchini JF, Brandão Neto RA. Princípios éticos para pesquisa médica na Medicina de Emergência. JBMEDE. 2024;4(2):e24014.

Julio Flávio Meirelles Marchini: <https://orcid.org/0000-0002-2279-1945>; <http://lattes.cnpq.br/1583478095934411> • Rodrigo Antonio Brandão Neto: <https://orcid.org/0000-0001-7623-7643>; <http://lattes.cnpq.br/2091839221762352>

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.209

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



de indivíduos não podem fornecer consentimento informado; a pesquisa traga apenas risco mínimo. Muitos domínios da Medicina de Emergência atendem a esses critérios – por exemplo, pesquisa em parada cardíaca, intubação orotraqueal, atendimento primário ao trauma, estabilização e tratamento de suporte do paciente grave. O benefício da pesquisa geralmente não ocorre durante a pesquisa, mas ao seu fim, constatando ou rejeitando a hipótese. Os sujeitos de pesquisa fazem parte da própria população que terá esse benefício ao fim, atendendo à primeira condição. Não há como estudar parada cardíaca em pacientes conscientes e capazes de consentir com o estudo, cumprindo a segunda condição. Finalmente, quando a declaração menciona que a pesquisa deve trazer risco mínimo, significa que o risco adicional trazido pela pesquisa deve ser mínimo. Embora a situação de uma parada cardíaca não seja de baixo risco, a intervenção da pesquisa deve adicionar risco mínimo.

O Art. 29 aborda sujeitos de pesquisa que não podem dar consentimento informado, mas conseguem expressar uma negativa.³ Essa negativa deve ser respeitada.

O Art. 30 exige que pesquisas envolvendo sujeitos incapazes física ou mentalmente de dar consentimento, por exemplo, inconscientes, só podem ocorrer se a condição mental ou física que prejudica a consciência for uma característica necessária do grupo em estudo. Nessa circunstância, o médico deve obter consentimento do representante legalmente autorizado.³ Porém, existem casos em que a pesquisa não permite esperar. A declaração cita que o estudo pode proceder sem consentimento informado desde que a situação esteja descrita no protocolo de pesquisa e o estudo tenha sido aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa.⁴ O consentimento para permanecer na pesquisa deve ser obtido assim que possível do sujeito ou de seu representante legalmente autorizado.

Há uma controvérsia sobre o termo “consentimento para permanecer”. A declaração parece prescindir da autorização para manter na pesquisa o que aconteceu previamente à obtenção do

consentimento tardio e solicita apenas autorização para *permanecer* na pesquisa. Em geral, na Medicina de Emergência, a principal intervenção já ocorreu nesse momento. O mais correto seria obter autorização para manter os dados já obtidos e continuar o seguimento na pesquisa (se for o caso do protocolo).

Esses artigos da Declaração de Helsínki tentam equilibrar a necessidade de progresso no conhecimento médico na fronteira da Medicina de Emergência com o respeito à dignidade humana e os princípios éticos da pesquisa em humanos. Seguem exemplos que demonstram como esses princípios norteadores têm sido aplicados à pesquisa do estado-da-arte na Medicina de Emergência.

O estudo PARAMEDIC 2 investigou o benefício da adrenalina na parada cardíaca extra-hospitalar.⁵ O Comitê de Ética determinou que o estudo ocorreria com consentimento informado postergado até a melhora do paciente. O estudo foi anunciado no condado de Warwick, Inglaterra, e os pesquisadores forneceram braceletes aos moradores com a inscrição “*nostudy*”. Pacientes com esse bracelete não foram incluídos no estudo. Aqueles sem o bracelete foram randomizados para receber adrenalina ou placebo. Para os sobreviventes, foi obtido consentimento informado posterior.

O estudo AIRWAYS 2 testou a intubação orotraqueal comparada ao uso de dispositivos supra-glóticos em pacientes atendidos no cenário pré-hospitalar por paramédicos na Inglaterra.⁶ Nesse estudo, todos os pacientes elegíveis foram automaticamente incluídos no estudo sob uma dispensa de consentimento aprovada pelo Comitê de Ética.

O estudo TROICA, que testou o uso de trombolíticos na parada cardíaca em 66 países, teve o consentimento informado dispensado.⁷ O estudo clínico randomizado ACORN, que comparou cefepime a piperacilina-tazobactam em pacientes sépticos com indicação de antibiótico anti-pseudomonas, também teve a dispensa do consentimento informado pelo Comitê de Ética.⁸ O estudo DOSE-VF, que testou a dupla desfibrilação sequencial em fibrilação ventricular refratária,

também obteve dispensa do consentimento informado pelo Comitê de Ética.⁹

Em 2024, foi sancionada a lei brasileira sobre pesquisa com seres humanos (14.874/2024).¹⁰ A lei determina que a pesquisa garanta a participação voluntária, mediante consentimento informado do participante. Em seu Art.18, parágrafo sexto, cita: A inclusão de participante em pesquisa em situação de emergência e sem o seu consentimento prévio seguirá o disposto no protocolo aprovado, devendo-se, na primeira oportunidade possível, informar o fato ao participante da pesquisa ou a seu representante legal e coletar a decisão quanto à sua permanência na pesquisa”. No Art. 24, sobre vulnerabilidade, inciso II, a inclusão de participantes em situação de vulnerabilidade em pesquisa é condicionada a: a pesquisa ser essencial para a população representada pelo participante em situação de vulnerabilidade e não ser possível obter dados comparáveis de indivíduos adultos capazes de dar consentimento ou mediante outros métodos de investigação. No entanto, acrescenta uma exigência no parágrafo segundo: “O pesquisador responsável e o representante do incapaz coassinarão comunicação ao Ministério Público, informando o roteiro de participação do incapaz na pesquisa”.

A lei traz avanços ao reconhecer as emergências e as vulnerabilidades na pesquisa em Medicina de Emergência. No entanto, é crucial que a exigência de comunicação ao Ministério Público tenha clareza e um mecanismo eficiente e transparente, para que não haja oneração da pesquisa em Medicina de Emergência. Por exemplo, qual o procedimento quando não há representante legal que se possa encontrar?

Em suma, a pesquisa em Medicina de Emergência está em constante aprimoramento ético. A busca por um equilíbrio entre o avanço

do conhecimento e o respeito à dignidade humana dos pacientes é um desafio contínuo que exige diálogo constante entre pesquisadores, Comitês de Ética, autoridades e a sociedade civil. Por meio da reflexão crítica, da construção de consensos e da implementação de mecanismos transparentes e eficientes, podemos garantir a dignidade humana na pesquisa com seres humanos e assegurar que a pesquisa em Medicina de Emergência continue a contribuir para salvar vidas e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

REFERÊNCIAS

1. Berger RL. Nazi science - the Dachau hypothermia experiments. *NEJM* 1990;332:1435-40.
2. The Nuremberg Code (1947). *BMJ*. 1996;313:1448.
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
4. Parsa-Parsi RW. The Revised Declaration of Geneva: A Modern-Day Physician's Pledge. *JAMA*. 2017;318(20):1971-2.
5. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scomparin C, et al.; PARAMEDIC2 Collaborators. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):711-21.
6. Benger JR, Kirby K, Black S, Brett SJ, Clout M, Lazaroo MJ, et al. Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome: The AIRWAYS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(8):779-91.
7. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al.; TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2651-62.
8. Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, et al.; Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group. Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Oct 24;330(16):1557-67.
9. Cheskes S, Verbeek PR, Drennan IR, McLeod SL, Turner L, Pinto R, et al. Defibrillation Strategies for Refractory Ventricular Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1947-56.
10. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Secretaria Especial para Assuntos Jurídicos. Lei no 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2024 [citado 2024 Jul 24]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/L14874.htm#:~:text=Esta%2520Lei%2520dispõe%2520sobre%2520princípios,e m%2520Pesquisa%2520com%2520Seres%2520Humanos

Ethical principles for medical research in Emergency Medicine*

Princípios éticos para pesquisa médica na Medicina de Emergência

JULIO FLÁVIO MEIRELLES MARCHINI¹, RODRIGO ANTONIO BRANDÃO NETO¹

¹ Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

In between 1942 and 1945, several “medical experiments” were conducted on prisoners in Nazi concentration camps. All of these experiments are condemned and have no medical value. A 1990 review of the freezing experiments at Dachau concluded that the study had “all the ingredients of a scientific fraud,” and the data “do not advance science or save human lives.”¹ The doctors involved were tried in the case of *US v. Karl Brandt et al.* In their defense, the doctors argued that there was no international law on medical experimentation.

In response, Leo Alexander and Andrew Ivy, representing the American Medical Association, wrote a ten-point memorandum. This document became known as the Nuremberg Code, a collection of ethical principles for research in human experimentation.² In the section entitled “Permissible Human Experiments,” they state that “voluntary consent is absolutely essential”.² “The person involved must have the legal capacity to give consent, exercising his power of free choice without intervention of force, fraud, coercion, undue pressure, deception or any form of constraint, and having sufficient knowledge and comprehension of the elements involved in the matter to enable an understanding and enlightened choice”.²

This is a statement of human dignity in the face of the barbarity that had occurred.

The Declaration of Helsinki,³ adopted in 1964, developed the ten principles of the Nuremberg Code and linked them to the Declaration of Geneva,⁴ the modern version of the Hippocratic oath. The Declaration of Helsinki has undergone seven revisions, the most recent of which was held in Caucaia, in the metropolitan region of Fortaleza, in October 2013.

The evolution of the original code to the current declaration shows that consent has changed from “absolutely essential” to “always obtained if possible.” More specifically, paragraphs 28 and 30 of the declaration concern emergency medicine.³ These paragraphs address research subjects who are unable to provide informed consent. In Article 28, the recommendation is to seek informed consent from the legally authorized representative, but this is not enough. It is also necessary that the research can only be approved if the research subject is part of the population that will benefit from the results; the nature of the research requires the involvement of individuals who cannot provide informed consent; the research brings only minimal risk. Many areas of emergency medicine meet these criteria – for example, research

* The following text is a translation from the Portuguese carried out by the authors and do not use the official English texts already published.

Received on: Jun 28, 2024 • Accepted on: Jul 29, 2024

Corresponding author:

Julio Flávio Meirelles Marchini
E-mail: julio.marchini@fm.usp.br

Source of financing: none.

Conflicts of interest: there are no conflicts of interest.

How to cite this article: Marchini JF, Brandão Neto RA. Ethical principles for medical research in Emergency Medicine. JBMEDE. 2024;4(2):e24014.

Julio Flávio Meirelles Marchini: <https://orcid.org/0000-0002-2279-1945>; <http://lattes.cnpq.br/1583478095934411> • Rodrigo Antonio Brandão Neto: <https://orcid.org/0000-0001-7623-7643>; <http://lattes.cnpq.br/2091839221762352>

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.209

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



on cardiac arrest, orotracheal intubation, primary trauma care, stabilization and supportive treatment of the critically ill patient. The benefit of the research usually does not occur during the research, but at its end, finding or rejecting the hypothesis. Research subjects are part of the very population that will have this benefit at the end, meeting the first condition. There is no way to study cardiac arrest in conscious and consenting patients, fulfilling the second condition. Finally, when the declaration mentions that the research should bring minimal risk, it means that the additional risk brought by the research should be minimal. Although the situation of cardiac arrest is not low risk, the research intervention should add minimal risk.

Article 29 addresses research subjects who cannot provide informed consent but are able to express a refusal.³ This refusal must be respected.

Article 30 requires that research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, such as unconscious subjects, can only take place if the mental or physical condition that impairs consciousness is a necessary characteristic of the group being studied. In this circumstance, the physician must obtain consent from the legally authorized representative.³ However, there are cases where the research does not allow waiting. The declaration states that the study may proceed without informed consent provided that the situation is described in the research protocol and the study has been approved by an ethics research committee². Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or his legally authorized representative.

There is a controversy over the term “consent to remain.” The declaration seems to dispense with the authorization to keep in the research what happened before obtaining late consent and only requests authorization to remain in the research. In general, in emergency medicine, the main intervention has already occurred at this point. The most correct thing would be to obtain authorization to keep the data already obtained and continue the follow-up in the research

These articles of the Declaration of Helsinki attempt to balance the need for progress in medical knowledge at the forefront of emergency medicine with respect for human dignity and the ethical principles of research in humans. The following are examples of how these guiding principles have been applied to state-of-the-art research in emergency medicine.

The PARAMEDIC 2 study investigated the benefit of adrenaline in out-of-hospital cardiac arrest.⁵ The ethics committee determined that the study would take place with informed consent deferred until the patient’s improvement. The study was announced in Warwickshire, England, and researchers provided residents with bracelets inscribed with “no study”. Patients with this bracelet were not included in the study. Those without the bracelet were randomized to receive adrenaline or placebo. For survivors, informed consent was obtained later.

The AIRWAYS 2 study tested orotracheal intubation compared to the use of supraglottic devices in patients treated in the pre-hospital setting by paramedics in England.⁶ In this study, all eligible patients were automatically included in the study under an ethics committee-approved waiver of consent.

The TROICA study, which tested the use of thrombolytics in cardiac arrest in 66 countries, had informed consent waived.⁷ The ACORN randomized clinical trial, which compared cefepime to piperacillin-tazobactam in septic patients with an indication for anti-pseudomonas antibiotic, also had informed consent waived by the ethics committee.⁸ The DOSE-VF study, which tested sequential double defibrillation in refractory ventricular fibrillation, also obtained a waiver of informed consent from the ethics committee.⁹

In 2024, the Brazilian law on research with human beings (14.874/2024) was enacted.¹⁰ The law determines that research must guarantee voluntary participation, through informed consent of the participant. In its article 18, paragraph 6, it states: “The inclusion of a participant in research

in an emergency situation and without their prior consent will follow the provisions of the approved protocol, and the participant or their legal representative must be informed of the fact as soon as possible. and collect the decision regarding their permanence in the research”. In Article 24, on vulnerability, paragraph II, the inclusion of participants in vulnerable situations in research is conditioned to: the research being essential for the population represented by the participant in a vulnerable situation and it not being possible to obtain comparable data from adult individuals capable of giving consent or through other research methods. However, it adds a requirement in the second paragraph: “The responsible researcher and the representative of the incapable person will co-sign a communication to the Public Prosecutor’s Office, informing the route of participation of the incapable person in the research”.

The law brings advances in recognizing emergencies and vulnerabilities in emergency medicine research. However, it is crucial that the requirement for communication to the Public Prosecutor’s Office has clarity and an efficient and transparent mechanism, so that there is no burden on emergency medicine research. For example, what is the procedure when there is no legal representative who can be found?

In short, emergency medicine research is constantly being ethically refined. The search for a balance between advancing knowledge and respecting the human dignity of patients is an ongoing challenge that requires constant dialogue between researchers, ethics committees, authorities and

civil society. Through critical reflection, consensus building and the implementation of transparent and efficient mechanisms, we can ensure human dignity in research with human beings and ensure that emergency medicine research continues to contribute to saving lives and improving people’s quality of life.

REFERENCES

1. Berger RL. Nazi science - the Dachau hypothermia experiments. *NEJM* 1990;332:1435-40.
2. The Nuremberg Code (1947). *BMJ*. 1996;313:1448.
3. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4.
4. Parsa-Parsi RW. The Revised Declaration of Geneva: A Modern-Day Physician’s Pledge. *JAMA*. 2017;318(20):1971-2.
5. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, Quinn T, Nolan JP, Scopinari C, et al.; PARAMEDIC2 Collaborators. A Randomized Trial of Epinephrine in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2018;379(8):711-21.
6. Bengier JR, Kirby K, Black S, Brett SJ, Clout M, Lazaroo MJ, et al. Effect of a Strategy of a Supraglottic Airway Device vs Tracheal Intubation During Out-of-Hospital Cardiac Arrest on Functional Outcome: The AIRWAYS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(8):779-91.
7. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, et al.; TROICA Trial Investigators; European Resuscitation Council Study Group. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;359(25):2651-62.
8. Qian ET, Casey JD, Wright A, Wang L, Shotwell MS, Siemann JK, et al.; Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group. Cefepime vs Piperacillin-Tazobactam in Adults Hospitalized With Acute Infection: The ACORN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Oct 24;330(16):1557-67.
9. Cheskes S, Verbeek PR, Drennan IR, McLeod SL, Turner L, Pinto R, et al. Defibrillation Strategies for Refractory Ventricular Fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1947-56.
10. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Secretaria Especial para Assuntos Jurídicos. Lei no 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Brasília, DF: Diário Oficial da União; 2024 [citado 2024 Jul 24]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/lei/L14874.htm#:~:text=Esta%20Lei%20dispõe%20sobre%20princípios,e m%20Pesquisa%20com%20Seres%20Humanos



A primeira residência em medicina de emergência

The first residency in emergency medicine

CARMEN LÚCIA RASIA¹

¹ Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Desde a transformação de superstições e crenças populares em conhecimentos científicos, a área médica se identifica por constantes descobertas e avanços no tempo.

Por maior contrassenso que se pode imaginar, a medicina, assim como outras áreas da saúde, busca cada vez mais a especialização, sempre com um cuidado especial para não estabelecer uma diminuição no campo de visão generalista.

A história registra, já no Antigo Egito, papíros com idade de 1.600 a.C. com conteúdos específicos da medicina da época, utilizados pelos profissionais especialistas em oftalmologia e odontologia.

A Idade Média europeia foi marcada por um obscurantismo científico. A prática médica era passada por gerações por meio de conhecimentos empíricos e populares, pelos curandeiros e barbeiros, e os conceitos científicos, apesar de iniciais, eram escondidos em porões do clero. Apenas a partir do período entre os séculos 14 e 17, em uma transformação histórica, política e científica da humanidade, o Renascimento desenvolveu estudos mais profundos, incluindo o da estrutura do corpo humano.

Com o século 18 e a criação de instituições com leitos hospitalares, iniciaram-se os conceitos rudimentares em saúde pública, com a aplicação

de procedimentos de higiene e prevenção de doenças. Ampliaram-se os avanços da ciência em todos os campos, sendo as primeiras especialidades médicas a cardiologia, a obstetrícia, a pediatria, a endocrinologia e a oftalmologia, com continuidade no século 19. Porém, no despertar do século 20, a Primeira Guerra Mundial definiu a necessidade de profissionais preparados para a recuperação corporal e a reparação humana, com o desenvolvimento de tecnologias, equipamentos e máquinas especiais, e, então, fortaleceram-se as especializações na área da saúde.

No Brasil, até meados do século 20, a titulação de médico especialista era dada quando se entendia estar apto a exercer atividade específica, não existindo regulamentação. A residência médica formal foi organizada somente a partir dos anos 1940.

O Conselho Federal de Medicina e os respectivos Conselhos Regionais de Medicina foram criados em 1945, pelo decreto-lei 7.955, regulamentado pela lei 3.268 de 1957. A Associação Médica Brasileira (AMB), em 1951, normatizou a residência médica e os títulos de especialistas no país.

Em Porto Alegre (RS), está situado o Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre (HPS), que é um hospital de emergências público, localizado no bairro Bom Fim, tendo sido inaugurado em 19 de abril de 1944 (**Figura 1**).

Recebido: 19/12/2023 • Aceito: 2/7/2024

Autor correspondente:

Carmen Lúcia Rasia
clrasia@gmail.com

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Rasia CL. A primeira residência em medicina de emergência. JBMED. 2024;4(2):e24015.

Carmen Lúcia Rasia: <https://orcid.org/0009-0003-8270-2099>;





Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 1. Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre.

Seu atendimento é 24 horas por dia, todos os dias do ano. Ele promove a assistência às urgências e emergências em 22 especialidades, com atendimento integral de pacientes vítimas de politraumatismos e lesões agudas, realizando mais de 900 atendimentos diários, possuindo os programas de Residência Médica em Cirurgia Geral, Cirurgia do Trauma, Medicina de Emergência e Psicologia Hospitalar, além de servir de estágios para outras tantas especialidades. Mas nem sempre foi assim. Isso porque, em meados da década de 1980, já há alguns anos sem concurso público, mais precisamente em 1984 e 1985, foram realizados diversos concursos para cargos no HPS em diversas profissões e especialidades médicas e odontológicas.

Um grande grupo de profissionais assumiu, estatutariamente, os plantões no HPS, e o ano de 1986 demonstrou ser impactante e de reconhecida referência na capacitação do corpo clínico.

No fim desse ano, ao apagar das luzes, ainda um novo grupo de médicos concursados foi chamado para assumir imediatamente, em dezembro, os plantões nos fins de semana, Natal e Ano Novo.

Na época, esses jovens médicos concursados, e, por que não dizer, apavorados, atenderiam o andar térreo, constituído das salas de clínica, de sutura e de pacientes de alto risco sala (PAR), completando a equipe já existente para esses setores do hospital, mas com defasagem de recursos humanos. Essa escala dos novos médicos contava com cinco profissionais, e eles faziam aquilo a que tinham se proposto: cobriam os fins de semana e feriados.

Inesperada e assustadoramente, eram chamados de “saleiros” durante os plantões por um alto-falante, repetitivo e incessante: “Médico de sala na sutura!”; “Médico de sala na sala 6! (sala clínica); “médico de sala no Poli!”

Apenas como ilustração da época, atendia-se com seringas de vidro e sem luvas. As luvas eram, quando necessário, apenas para realizar suturas.

A conhecida sala de poli era tímida e simples e, verdadeiramente, não comportava mais do que três a quatro macas. Recebia os pacientes agudos, vítimas de trauma e casos clínicos graves.

A demanda não era organizada e estava-se nos primórdios da regulação. Tudo era menos do que se tem nos dias de hoje. Não havia tantos acidentes de trânsito e nem tanta violência urbana; não existia o Sistema de Atendimento Móvel de Urgência (Samu) e regulação; e as chegadas dos pacientes graves eram poucas.

As vítimas, em sua maioria, eram atendidas por familiares ou outras pessoas, trazidas por carros comuns, colhidas do chão, em más condições de transporte, por vezes no banco traseiro de um fusca. Frequentemente chegavam sem vida ao HPS ou morriam ao dar entrada.

Assim, nessa realidade, iniciava-se a trajetória dentro do HPS desse grupo de saleiros, meio apavorados, em dezembro de 1986.

Despencava-se corredor à fora, conforme o alto-falante chamava, entrando na sala de pacientes graves, esbaforidos, com o coração na boca, com expectativa de quais surpresas lhes aguardavam naquela chamada.

Como sempre ocorreu no HPS, a enfermagem já desempenhava suas funções maravilhosamente bem, mais familiarizada com o perfil dos pacientes, suas lesões e suas gravidades – comparada com esse grupo de jovens médicos plantonistas, oriundos de diversas especialidades, que eram inexperientes e idealistas. Pois, apesar de especialistas em diversas áreas, nenhuma delas os preparava com profundidade para aquilo que lhes cobrava a sociedade.

Esse grupo foi forjado durante os meses seguintes, na sequência dos plantões, diante da ansiedade

do desconhecido, na tristeza pelas mortes que presenciavam, na satisfação que sentiam quando o desfecho de salvar vidas era concretizado e na exigência de saber mais.

Aos poucos, o interesse de alguns desses médicos foi ficando evidente.

A direção do HPS, em alinhamento com o aumento dos casos de acidentes de trânsito, com a violência urbana tomando conta das ruas e espelhando-se nos exemplos de diversos centros em outros países, indicou a busca da formação de um grupo que, apesar de especialidades diversas, evoluísse na capacitação no atendimento de pacientes politraumatizados e pacientes graves. A direção do hospital buscava uma equipe que fosse destinada e focada para esse atendimento, que já estivesse na sala no momento de entrada dos pacientes e, com isso, obtivesse mais sucesso na sobrevivência e recuperação daquelas vítimas.

Assim, surgiu, em outubro de 1987, a Equipe de Poli-PAR.

Não se atendia mais as outras salas do térreo, apenas a sala de pacientes graves. Esta foi a primeira identidade deste grupo inicial.

A qualificação de respostas técnico-assistenciais para o HPS e para a sociedade porto-alegrense; a construção dos passos seguintes e o embrião da ideia de uma formação específica, preparada para a gestão de risco, com o enfoque objetivo de salvar vidas foram determinantes. A necessidade e o espírito de se sobrepor à morte do pequeno núcleo vislumbraram uma residência e especialidade médica futuras.

Seguiram-se plantões difíceis, outros mais suaves, com motim em presídio, acidentes com múltiplas vítimas com ônibus e 40 pacientes ao mesmo tempo, incêndio das lojas Renner, rebelião entre a brigada e sem terras no centro de Porto Alegre.

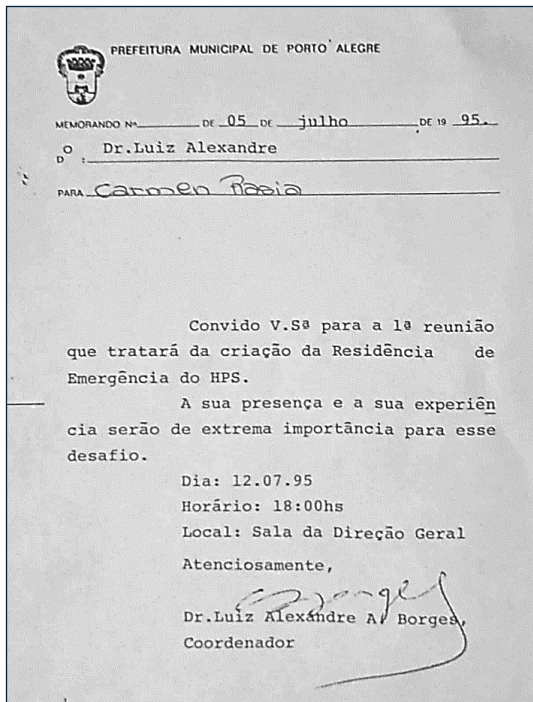
Em diversos momentos difíceis, em que a capacidade do atendimento da sala e dos socorristas era testada, a enfermagem e os colegas de outros setores, de outras especialidades de plantão e até vindos de fora do hospital invadiam a sala de politraumatizados para prestar seu auxílio e dividir a

sobrecarga. Era muito mais que um simples ajudar, mas uma solidariedade com muita sensibilidade. Essa lembrança emociona até os dias de hoje. Gratidão! Todos queriam que desse certo e reconhecessem a necessidade de uma preparação mais específica.

Acredita-se que foi provocação e também contribuição para seguirmos na busca do aprimoramento, um acidente com cinemática grave na Estrada do Mar, aqui no Rio Grande do Sul, que une as praias do litoral, verão, 1991, madrugada, dois veículos colidiram de frente. O condutor de um deles morreu no local e, o outro, com 20 e poucos anos, foi atendido em serviço de emergência do litoral, com fratura bilateral de fêmur, volumoso edema bilateral nas coxas, fratura exposta de tíbia e contusão pulmonar. O atendimento dele somente iniciou quando seu pai (que era médico) ingressou na sala de emergência, percebeu a alteração do sensorial do filho, os sinais de choque e providenciou, ele mesmo, um acesso venoso adequado e o alinhamento dos membros inferiores, que estavam fletidos. Esse jovem, estudante de medicina na época, era meu sobrinho.

Assim como a escola da antiga Grécia, no século 18, na Europa, foi sentida a necessidade de tratar adequadamente os pacientes graves, clínicos ou vitimados pelo trauma, na construção de métodos específicos e protocolos, na difusão desse conhecimento e na aplicação dele por gerações futuras.

Essas experiências provocaram a necessidade de uma nova sala, projetada para uma função específica, mais moderna, com equipamentos mais adequados, com enfoque mundial na Golden Hour (Hora de Ouro no Trauma), com acesso aos cursos de Suporte de Vida Avançado ao Trauma (ATLS®, sigla do inglês *Advanced Trauma Life Support*®), com a criação do Samu em Porto Alegre e outros cursos de imersão, além da evolução do pensamento e do amadurecimento para o surgimento de uma nova especialidade médica: a formação do emergencista ou médico de emergência. Para isso, foi marcada a primeira reunião para a criação de residência de emergência em julho de 1995 (**Figuras 2 e 3**).



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

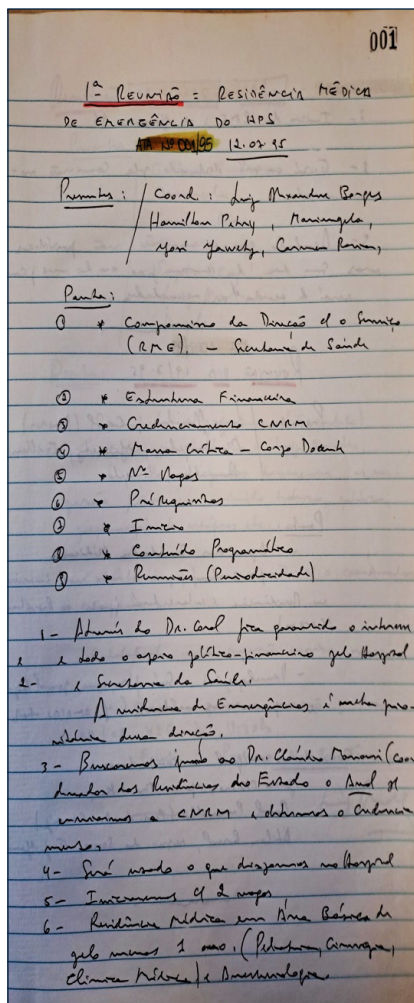
Figura 2. Convite para primeira reunião.

Após quase uma década da entrada daqueles médicos sazeiros, amadureceu a exigência de uma formação técnica mais adequada e com enfoque total para a área da emergência

Mais precisamente, em 12 de julho de 1995, reuniram-se, sob a coordenação de Luiz Alexandre Borges (unidade de terapia intensiva), Hamilton Petry (ex-diretor do HPS), Mariangela Moreira (sala clínica), José Jawetz (cardio) e Carmen Lucia Rasia (poli-PAR), quando a direção do HPS era exercida por Roberto Pelegrini Coral. Dessa reunião, concluíram-se os primeiros parâmetros de sustentação da almejada residência:

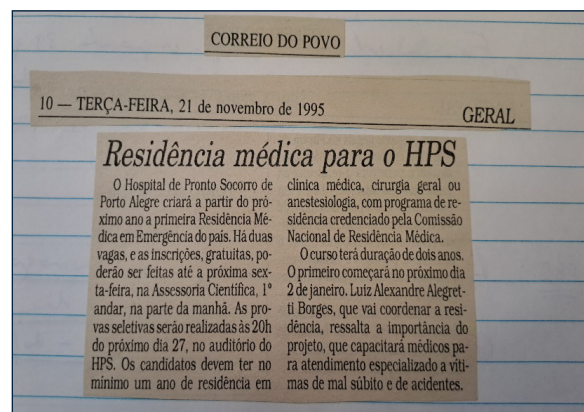
- Por meio do diretor Roberto Peregrini Coral, ficava garantido o interesse e “todo o apoio político e financeiro pelo HPS e Secretaria Municipal de Saúde, com a determinação de que: a medicina de emergência é minha prioridade, nesta direção”.
- Para a massa crítica científica, seria utilizado o corpo docente do próprio hospital (preceptores).
- Teria início com duas vagas e o pré-requisito de, pelo menos, 1 ano em residência de clínica médica, cirurgia geral ou, anestesia, por serviços reconhecidos pela Comissão Nacional de Residência Médica.
- Em janeiro de 1996 estaria planejado o início dessa residência.
- O programa teórico e prático seria estabelecido nos próximos meses por aquela comissão.

Assim, o programa de residência foi idealizado por meio de diversas reuniões que seguiram (Figura 4).



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 3. Ata da primeira reunião sobre a Residência em Emergência.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 4. Notícias sobre a Residência Médica em Emergência.

Foram considerados conteúdos programáticos de residências do exterior, com o perfil semelhante que se desejava seguir: Saint Joseph Medical Center, Provena, Illinois, Estados Unidos; Universidade da Califórnia, São Francisco, Fresno, Estados Unidos; Cook County Hospital, Chicago, Illinois, Estados Unidos; Escola de Medicina da Universidade da Carolina do Sul, Carolina do Sul, Estados Unidos; Universidade Drexel, Pensilvânia, Estados Unidos; Universidade de Chicago, Chicago, Estados Unidos; Universidade de Toronto, Ontário, Canadá (Figura 5).

VISITA DE MÉDICO AMERICANO AO
HPS/RES. EMERGENCIA

DATA 21
HORA: 13:30 HC
LOCAL: AUDITÓRIO 2º ANDAR
NOME: ROSS TANENBAUM

TEMA: Dinâmica e organização do atendimento de trauma em um hospital de Referência

LOCAL DE EMERGENCY PHYSICIAN
ORIGEM: COOK COUNTY HOSPITAL
CHICAGO - USA

CONTATOS EXTERNA

MICHAEL GIBBS
Contato para EMERGENCY MEDICINE
230 Mc NEE PLACE, SUITE 500
PITTSBURGH, PA 15213 USA
412241 3510 - RES.
412578 3110 - SERVIÇO

EDWARD L. CHARNOCK
14600 DETROIT AVENUE SUITE 1445
LAKESWOOD, OHIO 44107 (216) 2283660

COOK COUNTY HOSPITAL (DEPARTMENT OF EMERGENCY MEDICINE)
CONSTANCE S. GREENE, M.D., FACCP
EMERGENCY DIRECTOR

OFFICE (312) 632-6626 1900 WEST FOLK ST., ROOM 1068
PAGER (708) 819-7171 CHICAGO, ILLINOIS 60612

Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 5. Convites e referências iniciais.

O primeiro edital 01/95 (Figura 6) foi publicado em novembro de 1995, oferecendo duas vagas para a residência médica em emergência, sendo apenas ocupada uma delas, pois a outra candidata desistiu de sua vaga, levando a uma nova publicação, em 28 de janeiro 1996, nos meios de comunicação local: o edital 01/96, com os dizeres a Secretaria Municipal de Saúde, a Direção Geral e a Comissão de Residência Médica do Hospital de Pronto Socorro e a Comissão de Residência Médica do Hospital de Pronto Socorro comunicavam que estará aberta, a partir de 29 a 31/01/96, as inscrições para o Concurso de Residência Médica em Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, de uma vaga para R1, para o biênio 1996/1997.

<p>Prefeitura Municipal de Porto Alegre SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE ASSESSORIA CIENTÍFICA</p> <p>EDITAL Nº 01/95</p> <p>A Secretaria Municipal de Saúde, a Direção Geral e a Comissão de Residência Médica comunicam que estarão abertas, a partir de 6 até 20/11/95, as inscrições para o Concurso de Residência Médica em Emergência e em Clínica de Trauma do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, para o biênio 1996/1997:</p> <p>1. Programa e Número de Vagas: Emergência: duas vagas; Clínica de Trauma: três vagas.</p> <p>2. Pré-Requisito: Emergência: um ano de Residência Médica em Clínica Médica, ou um ano de Residência Médica em Cirurgia Geral, ou um ano de Residência Médica em Anestesiologia, em serviço reconhecido pelo CNRM ou por Especialidade de Médico de Medicina.</p> <p>Cirurgia do Trauma: dois anos de Residência Médica em Cirurgia Geral, em programa reconhecido pelo MEC/CNRM.</p> <p>3. Inscrições/Informações: Assessoria Científica do Hospital de Pronto Socorro, 1º andar, das 8h30min às 11h30min. Átila Varela Velho Presidente Assessoria Científica</p> <p>Roberto Pelegrini Coral Diretor-Geral do HPS</p> <p>Convocação de Assembleias</p> <p>Se você quer mesmo que tudo isso aconteça, anuncie no Zero Hora.</p> <p>ZERO HORA 05.11.95</p>	<p>ZERO HORA, 28.01.1996 43</p> <p>Prefeitura Municipal de Porto Alegre SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE HOSPITAL DE PRONTO SOCORRO ASSESSORIA CIENTÍFICA</p> <p>EDITAL Nº 01/96</p> <p>A Secretaria Municipal de Saúde, a Direção Geral e a Comissão de Residência Médica do Hospital de Pronto Socorro comunicam que estarão abertas, a partir de 29 a 31/01/96, as inscrições para o Concurso de Residência Médica em Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, de uma vaga para R1, para o biênio 1996/1997:</p> <p>1. Pré-Requisito: Condição de, no mínimo, um ano de Residência Médica em Clínica Médica, ou Cirurgia Geral, ou Anestesiologia, em serviço reconhecido pela CNRM ou por Especialidade Médica.</p> <p>2. Inscrições/Informações: Assessoria Científica do Hospital de Pronto Socorro, 1º andar, das 8h45min às 11h30min. Átila Varela Velho Presidente Assessoria Científica</p> <p>Roberto Pelegrini Coral Diretor-Geral do HPS</p>
---	--

Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 6. Primeiros Editais para Residência Médica em Emergência.

Este foi o início de tudo!

A apresentação do primeiro residente, Ricardo Iruzum, foi em 3 de janeiro de 1996, para o período 1996/1997. No segundo edital, para o período 1997/1998, foi apresentada a segunda residente, Rosângela Mur, que mais tarde prestou concurso na prefeitura de Porto Alegre e, atualmente, atua como médica no HPS. Assim como tantos outros que trabalham no HPS na atualidade: Rosângela Murr, Paulo Vicente Camargo, Ana Paula Freitas, Daniel Pedrollo, Ariane Coester, José Gustavo Greselle, Felipe Steffens, Camila Toscan, Jussara Cagol, Maurício Stedile, Livia Benvenuti, Juliana Zanettini, Juliana Teichert, Leonardo Borges, Laura Zanrosso, Christian Moraes, Luis Fernando Varela, Ubirajara Vignoles, Paulo Renato Rosales Júnior, João Vitor May Buogo e Osmar Mazetti.

São ex-residentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, residência parceira desde 2016, Vicente Borba e Emanuel Montanari.

Em abril de 1996, foram realizados convênios com outros hospitais, para suprir as necessidades em áreas do conhecimento em emergência (que não tinham no HPS). São eles o Hospital Conceição (emergência clínica e pediatria) e o Hospital Presidente Vargas (ginecologia e obstetrícia).

A partir de 2004, os anos de residência passaram a 3, conforme os protocolos internacionais de formação de médicos emergencistas, com seis vagas para residentes de primeiro ano, perfazendo 18 residentes por ano, o que é mantido, até a atualidade, fazendo rodízio nos setores internos do HPS: sala de politraumatizados, sala de clínica, sala de traumatologia, unidade de terapia intensiva pediátrica, unidade de queimados, otorrinolaringologia, oftalmologia, Samu, unidade cardioclínica, unidade de tratamento intensivo e os conveniados emergência clínica, pediatria, ginecologia e obstetrícia (**Figuras 7 e 8**)



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 7. Turma de residentes em 2000.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 6. Primeiros Editais para Residência Médica em Emergência.

Junto ao programa formal assistencial, ocorrem cursos e reuniões periódicas de clube de revista, discussão de casos, discussão de óbito, ética e bioética, eletrocardiograma e epidemiologia (**Figura 9**).



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 9. Comemoração de reconhecimento da especialidade em 2015.

Os residentes são avaliados pelos preceptores, em ficha de avaliação de postura, conhecimentos, trato com os pacientes etc. e também com provas escritas, sendo uma em cada semestre. Cada residente também é responsável por realizar um Trabalho de Conclusão de Curso, além do relatório de procedimentos efetuados (habilidades práticas), realizados por cada um (**Figuras 10 a 12**).



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 10. Residentes de 2003.



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 11. Residentes de 2002.



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 12. Residentes de 2006 com a visitante, Dra. Eide Ladner.

De janeiro de 1996 até dezembro de 2015 inclusive, durante os quase primeiros 20 anos, as bolsas de residência foram financiadas pela Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (**Figuras 13 e 14**)

Em 16 de setembro de 2015, a Comissão Mista de Especialidades Médicas, a AMB, o Conselho Federal de Medicina e a Comissão Nacional de Residência Médica, depois de um trabalho incessante com diversos protagonistas, liderados pelo Dr. Luis Alexandre Alegretti Borges, reconheceram a medicina de emergência como especialidade. A partir de 2016, o Ministério da Educação liberou inscrição aos programas de residência em medicina de emergência do Brasil, com bolsas para residentes na nova especialidade (**Figuras 15 e 16**).

Aí se vão mais de 35 anos. Confesso que já perdi a conta do número de residentes formados.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre .

Figura 13. Comemoração de reconhecimento 2015.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre .

Figura 14. Formandos 2013 do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre .

Figura 15. Formandos do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre 2019.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre .

Figura 16. Formandos do ano de 2015.

O primeiro residente, em janeiro de 1996, abriu portas para mais de 120 especialistas em medicina de emergência, formados pelo Programa de Residência em Medicina de Emergência do HPS até 2013 (**Figuras 17 e 18**).



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 17. Histórico de médicos residentes formados em 2021.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 18. Formandos do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre do ano de 2022.

Desde 1987, a primeira equipe de médicos atendendo na sala de Poli-PAR, até os dias de hoje, tudo mudou muito. Alguns saíram, outros buscaram novos caminhos, outros tantos já se aposentaram, mas eles foram a célula-mestra na formação da primeira residência de Medicina de Emergência no Brasil. A maioria dos nossos residentes está

espalhada nas salas de emergência deste Brasil afora, atuando como plantonistas, outros ocupando cargos de gestão, chefias de serviços (**Figuras 19 a 21**).



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 19. Residentes do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre no Congresso de Gramado em 2007.



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 20. Residentes do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre no Primeiro Congresso Brasileiro de Medicina de Emergência, em Gramado (RS).



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 21. Congresso da Associação Brasileira em Medicina de Emergência de 2022, em Florianópolis (SC).

Hoje, a sala de pacientes graves, com protocolos de enfrentamento e assistência desses pacientes, chama-se sala vermelha, com novos profissionais, vários capacitados pela nossa própria residência, concretizando um sonho antigo. Esses novos médicos emergencistas, são oriundos de concursos da Prefeitura Municipal de Porto Alegre, com requisitos específicos de médicos emergencistas (**Figuras 22 e 23**).

A residência de emergência do HPS é consolidada e conceituada, sendo referência na formação médica especializada e detém alto nível de interesse pelos médicos recém-formados.

Muitos foram os responsáveis anônimos por esse feito, com visão e persistência, o que revolucionou a medicina brasileira. A eles devemos uma enorme gratidão, como colegas de emergência e como cidadãos.



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 22. Formandos do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre do ano de 2023.



Fonte: acervo de Carmen Lúcia Rasia.

Figura 23. Formatura dos residentes de 2024.

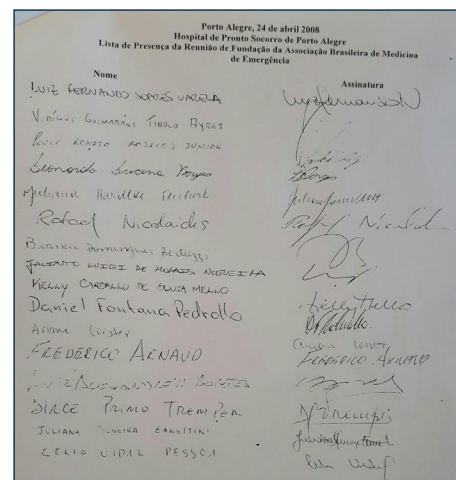
A década de 1990 foi definitiva para o enfrentamento das emergências, no território brasileiro: introdução de protocolos como ATLS® e Prehospital Trauma Life Support (PHTLS) e criação da primeira residência de medicina de emergência do HPS, com impacto na formação da especialidade. Atualmente, diversas residências espelham-se na experiência do HPS e estão espalhadas pelo Brasil. Também foi criada a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede, antiga Sobramede).

Atualmente, existem diversas residências espelhadas na experiência do HPS espalhadas pelo Brasil, além da criação da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Sobramede, atual Associação Brasileira em Medicina de Emergência, Abramede) (**Figuras 24 e 25**).



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 24. Fundação da Associação Brasileira de Medicina de Emergência em 24 de abril de 2008.



Fonte: acervo da Direção Científica do Hospital de Pronto Socorro Municipal de Porto Alegre.

Figura 25. Presenças na ata da fundação da Associação Brasileira de Medicina de Emergência em 24 de abril de 2008.

Trabalhar no HPS e ser médica emergencista provocaram ansiedade, taquicardia, desejo de superação, vontade de fazer o melhor pelo outro e, mesmo distante, agora aposentada, o pronto-socorro continua a pulsar dentro de mim e certamente de tantos outros, que um dia foram “picados”

por essa insanidade benigna, chamada medicina de emergência...

Nesse mesmo período, em 1994, Porto Alegre assistiu outro protagonismo do HPS no enfrentamento das emergências. Foi criado o Samu em Porto Alegre, mas isso já é outra história.



O reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência

Recognition of Emergency Medicine

LUIZ ALEXANDRE ALEGRETTI BORGES¹

¹Hospital Conceição, Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

A história da Medicina de Emergência como especialidade no mundo é nova, com apenas 50 anos, embora as tentativas de fornecer cuidados de emergência sejam tão antigas quanto a história da medicina no geral. A Inglaterra, o Canadá, a Austrália e os Estados Unidos foram os primeiros a reconhecerem a Medicina de Emergência.¹ Diversos fatores aceleraram essa necessidade de formação, titulação e organização dos Serviços de Emergência, como:

- Aumento da população global levando ao aumento da demanda e na gravidade dos pacientes, sem horário ou dia definido para o atendimento.
- Utilização precoce de tratamentos mais agressivos e curativos demandando maiores habilidades.
- Incorporação de métodos diagnósticos (especialmente de imagens).
- Estabelecimento do trabalho multiprofissional, envolvendo várias equipes assistenciais.²

Assim, os Serviços de Emergência foram se modificando ao longo do tempo, tendo que se adequar às novas necessidades e às exigências da população. O médico sem formação e com plantões eventuais foi se tornando ineficaz para as demandas, e isto ocorreu principalmente nas décadas de 1980 e 1990.³ Os Serviços de Emergência

Pediátrico e de Adulto passaram a exigir cada vez mais médicos com domínio do conhecimento para aqueles atendimentos, experiência, treinamento e habilidades nos procedimentos neles executados, além de propiciar desenvolvimento de ensino, de educação, de ciência e de pesquisa para futuros médicos. O sistema passava a exigir um novo modelo de médico que fosse, ao invés de eventual, transitório e sem vocação, um médico especialista em emergência, que identificasse e vislumbrasse naquele lugar seu local ideal de trabalho.³⁻⁵

No Brasil, o crescimento da Medicina de Emergência não foi diferente ao ocorrido nos Estados Unidos. Diversos grupos de médicos em diferentes regiões de forma pontual e isolada passaram a desenvolver núcleos de estudos nesta área.

No Rio Grande do Sul, em Porto Alegre, um grupo de médicos visionários, em 1996, tomaram a iniciativa de criar a primeira Residência Médica do Brasil em Medicina de Emergência, no Hospital de Pronto Socorro (HPS), com custeio da Secretaria Municipal de Saúde, sob estímulo e entusiasmo de seu Diretor Geral na época, o Dr. Hamilton Petry de Souza, notável cirurgião, professor de Cirurgia e coordenador das Residências de Cirurgia da Pontifícia Universidade Católica

Recebido: 9/1/2024 • **Aceito:** 12/6/2024


Autor correspondente:

Luiz Alexandre Alegretti Borges
bluizalexandre@gmail.com

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Borges LA. O reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência. JBMEDE. 2024;4(2):e24016.

Luiz Alexandre Alegretti Borges:  0000-0001-7351-481X; <http://lattes.cnpq.br/3915458804910591>

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.201

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



do Rio Grande do Sul (PUC-RS) e do HPS e, da mesma forma, pelo Diretor Médico, Dr. Roberto Pelegrini Coral e por seu Diretor Científico, Dr. Luiz Alexandre Alegretti Borges, criador da primeira residência.

A primeira coordenadora desta residência pioneira no Brasil foi a Dra. Carmen Lucia Rasia, que muito fez para dar a sustentação necessária e o estímulo para a abertura de novas residências no país. A formação teve como base um programa norte-americano, com orientação do principal estrangeiro responsável por essa conquista: o Dr. Ross Tannebaum, do Cook County Hospital, de Chicago (**Figura 1**).

Sem dúvida, foi esse o grande impulso dado em direção ao reconhecimento da nova especialidade médica, a Medicina de Emergência.

Em 2007, realizamos o 1º Congresso Brasileiro de Medicina de Emergência, na cidade de Gramado (RS). Em 24 de abril de 2008, na cidade de Porto Alegre, no HPS, refundamos a Sociedade de Emergência agora com o nome de Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede), tendo como seu primeiro Presidente o Dr. Luiz Alexandre Alegretti Borges e Dr. Frederico Arnaud como vice.

Em 2009, na cidade de Fortaleza (CE), Dr. Frederico Arnaud criou a segunda Residência Médica em Medicina de Emergência e realizou o segundo Congresso Brasileiro de Medicina de Emergência.



Fonte: arquivo do autor.

Figura 1. Dr. Ross Tannebaum (Chicago, Estados Unidos) professor e colaborador do Programa da Residência de Medicina de Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre com os residentes, em 1999.

A partir daí, associaram-se a essa luta sociedades médicas como a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Trauma (SBAIT); hospitais universitários como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP); entidades como a Rede Brasileira de Cooperação em urgências e emergências; entidades médicas, como o Conselho Regional de Medicina do Estado do Rio Grande do Sul (Cremers) e o Conselho Federal de Medicina (CFM), ambos com a realização de diversos fóruns de Medicina de Emergência, tendo como produtos a realização e a publicação de importantes resoluções que passaram a nortear o atendimento nos Serviços de Emergência; as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs); o Serviço de Atendimento móvel de Urgência (Samu) e os diversos serviços de transporte pré-hospitalar. Tivemos, nestes fóruns, a participação de profissionais gabaritados e experientes de hospitais universitários, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Hospital das Clínicas da USP; do Ministério da Saúde; da Associação Médica Brasileira (AMB); da Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM) entre outros. A bandeira da Medicina de Emergência foi crescendo e ganhando corpo na busca do reconhecimento dessa nova especialidade.

Neste período, em 2008, um vasto material foi encaminhado pela Abramede à Comissão Mista de Especialidade (CME) constituída pela AMB, pelo CFM e pela CNRM, solicitando o reconhecimento da especialidade. Sem sucesso obtivemos a negativa do nosso pleito. Continuamos na luta, sem esmorecer e sempre acreditando no reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência. Destacamos aqui duas sociedades que se uniram em prol deste pleito: a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Também estiveram com seu apoio a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (Amib) e a

Sociedade Brasileira de Atendimento Integrado ao Traumatizado (SBAIT).

As proposições dos diversos Fóruns de 2010, 2011 e 2012 foram compiladas em um único documento e apresentadas para parecer e votação na sessão do CFM de abril de 2013. Assim, por unanimidade, o CFM aprovou o reconhecimento da especialidade Medicina de Emergência. Essa decisão e fundamental conquista foi muito importante para pressionar a AMB. Havia, na época, no meio médico, uma grande expectativa pelo reconhecimento dessa nova especialidade, que, com certeza, seria uma quebra de paradigma e uma esperança de novos tempos, de avanços no acolhimento, no atendimento, no diagnóstico e no tratamento para milhares de brasileiros que procuravam as emergências.

O *American Board of Emergency Medicine* (Abem), criado em 1976, consolidou-se em 3 anos e, em 1979, a Medicina de Emergência foi reconhecida como a 23ª especialidade médica dos Estados Unidos.^{2,4}

No Brasil, felizmente, esse reconhecimento veio em 16 de setembro de 2015, por meio das entidades médicas AMB, CFM e CNRM, muito graças ao esforço contínuo e perseverante da Abramede, que liderou e lutou arduamente para que isso acontecesse (**Figura 2**).

Em dezembro de 2015, a Abramede e a SBP assinaram um convênio de cooperação para, juntas, trabalharem na formação do médico emergencista adulto e pediátrico e em sua titulação.



Fonte: arquivo do autor.

Figura 2. Residentes e preceptores da Residência de Medicina de Emergência do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre comemoram a vitória do reconhecimento da Medicina de Emergência como especialidade no Brasil em setembro de 2015.

Com isso, em janeiro de 2016, elas assumiram a responsabilidade perante a CNRM de credenciar centros de formação qualificados no atendimento de adultos e crianças em diferentes estados brasileiros. Assim, foram credenciados e autorizados diversos centros de Residência em Medicina de Emergência: 12 para adultos e 10 pediátricos (**Figuras 3 e 4**).

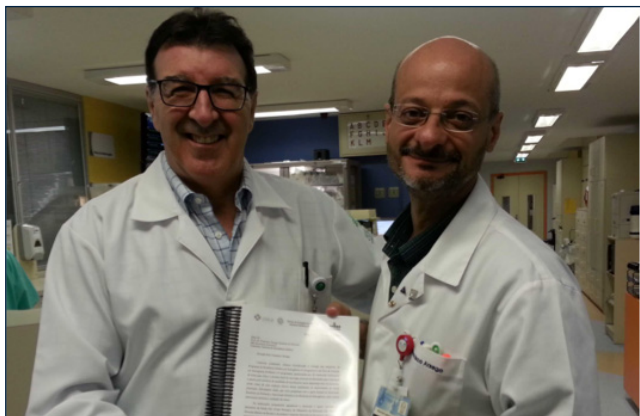
O projeto era de que, no futuro, todo paciente em situação de emergência tivesse o direito de ser atendido por um médico emergencista.⁶

Sabíamos que, depois do reconhecimento da Medicina de Emergência como especialidade, o mais importante estava por vir. E uma pergunta se colocava: qual sociedade iria comandar essa especialidade? Na cabeça dos emergencistas associados da Abramede não havia nenhuma

	Instituição	Vagas PRM Adulto	Vagas PRM Pediátrico
1	H Clínicas de P Alegre	5	2
2	H Pronto Socorro de P Alegre	6	-
3	H São Lucas da PUCRS - P Alegre	4	2
4	Santa Casa P Alegre - UFCSPA	-	2
5	UNICAMP	4	2
6	H Geral Nova Iguaçu - RJ	-	2
7	UFMG	10	2
8	H Messejana - Fortaleza	6	-
9	Instituto Criança - USP (SP)	-	5
10	Santa Casa São Paulo	-	3
11	Santa Marcelina (SP)	-	4
12	H Sabará	-	4
13	USP- Ribeirão Preto	4	-
14	UNIFESP	20	-
15	H Clínicas -USP	24	-
16	H Alemão Osvaldo Cruz (SP)	2	-
17	H Coração - SP	2	-
18	H Clínicas Gaspar Vianna (Pará)	2	-
19	H Menino Jesus (SP)	-	2
20	H Infantil Darcy Vargas (SP)	-	2
	TOTAL	75	32

Fonte: Associação Brasileira de Medicina de Emergência/ Comissão Nacional de Residência Médica.

Figura 3. Residências médicas adultas e pediátricas autorizadas pela Comissão Nacional de Residência Médica.



Fonte: arquivo do autor.

Figura 4. Dr. Jefferson Piva, da Associação Brasileira de Medicina de Emergência, entregando a relação das residências ao Dr. Francisco Arsego da Comissão Nacional de Residência Médica.

dúvida: a Abramede, a sociedade que sempre lutou para diminuir o sofrimento e a morbimortalidade nas emergências; formar especialistas por meio de Residências Médicas em Medicina de Emergência; e realizar provas de Título de Especialista, reconhecendo profissionais titulados e com programas de capacitação e atualização de treinamento para todos os profissionais que atuam nas diversas emergências deste país.

No dia 13 de fevereiro de 2017, dávamos entrada na AMB com a solicitação e a documentação da Abramede para concorrer à cadeira na própria AMB da Medicina de Emergência, que iria, a partir de então, gerir a especialidade no Brasil (**Figura 5**).



Fonte: arquivo do autor.

Figura 5. Drs. Luiz Alexandre e Frederico Arnaud entregam, na Associação Médica Brasileira, o dossiê da Associação Brasileira de Medicina de Emergência pleiteando a Cadeira da Medicina de Emergência no seu Conselho Científico.

Portanto, a reunião mais aguardada e com grande ansiedade aconteceu no Conselho Científico da AMB, no dia 21 de março de 2017, em São Paulo. Reunião esta que iria definir qual a sociedade que iria assumir a responsabilidade perante a AMB de formar e titular novos especialistas, por meio de residências médicas em Medicina de Emergência e desenvolver a especialidade em todo o país. A sociedade ganhadora foi a Abramede, de forma muito merecida, pois ela vinha realmente, há muitos anos, lutando por essa conquista. Na AMB estavam as lideranças da Abramede, muitos médicos emergencistas, intensivistas, cirurgiões gerais, do trauma e cirurgiões pediátricos, que foram fundamentais em suas falas e exposições, para que a vitória viesse. Aqui fica registrado nosso muitíssimo e eterno obrigado. A explosão de alegria, lágrimas e um filme de luta iniciado lá em 1996, veio à mente. A comemoração foi intensa na AMB, estendendo-se para bares e restaurantes das cercanias, tamanha era a grande ansiedade por essa definição. Muitas fotos registraram este momento histórico. A comemoração aconteceu naquela noite em diversas capitais (**Figura 6**).

Nosso agradecimento, em especial, ao Dr. Florentino de Araújo Cardoso Filho, Presidente da AMB de 2012 a 2017, e ao Dr. Mauro Luiz de Britto Ribeiro, Coordenador Câmara Técnica de Medicina de Emergência e Vice-Presidente do CFM, fundamentais no reconhecimento da especialidade e na vitória da Abramede na AMB. Sem eles, não teríamos tido sucesso (**Figura 7**).



Fonte: arquivo do autor.

Figura 6. Comemoração da vitória em 21 de março de 2017 nas cercanias da Associação Médica Brasileira.



Fonte: arquivo do autor.

Figura 7. Presidente da Associação Médica Brasileira, Dr. Florentino de Araújo Cardoso Filho, com sua diretoria e os emergencistas representantes da Associação Brasileira de Medicina de Emergência, após a vitória em 21 de março de 2017.

Podemos dizer que, a partir daí, a Abramede e a Medicina de Emergência passaram a ter um grande crescimento, realizando diversos congressos brasileiros e regionais, ampliando e abrindo novos Programas de Residência em Medicina de Emergência em todo país e chegando hoje a 78 programas credenciadas junto à CNRM. Houve a aprovação da matriz de competências das Residências de Medicina de Emergência junto à Comissão Nacional de Residência Médica. Muitas recomendações foram publicadas, principalmente em período da Pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19) em parcerias com outras sociedades e conselhos, como AMIB, SBC, SBAIT,

SBA, SBP, Conselho Federal de Enfermagem (Cofen), Sociedade Brasileira de Salvamento Aquático (Sobrasa) e Latin American Federation of Emergency Medicine (FLAME). Criamos o Jornal Brasileiro de Medicina de Emergência (JBMEDE); diversos livros foram editados pela associação em parceria com editoras nacionais. Criamos um importante e exitoso programa de atualização em Medicina de Emergência, o PROMEDE, em parceria com a Art Med e Grupo a, coordenado pelo Dr. Hélio Penna Guimarães e pelo autor deste artigo, para todo profissional que atua ou pensa em atuar na área da emergência, acadêmicos, residentes, médicos em geral e médicos emergencistas, hoje com milhares de assinantes proporcionando a principal fonte de renda para a Abramede.

REFERÊNCIAS

1. Arnold JL. Internacional emergency medicine and the recente development of emergency medicine worldwide. *Ann Emerg Med.* 1999;33(1):97-103.
2. Alagappan K, Holliman CJ. History of the development of international emergency medicine. *Emerg Med Clin North A M.* 2005;23:1-10.
3. Holliman CJ, Mulligan TM, Suter RE, Cameron P, Wallis L, Anderson PD, et al. The efficacy and value of emergency medicine: a supportive literature review. *Int J Emerg Med.* 2011;4:44.
4. Suter RE. Emergency medicine in the United States: a systemic review. *World J Emerg Med.* 2012;3(1):5-10.
5. Weisz G. *Divide and conquer: a comparative history of medical specialization.* New York: Oxford University Press; 2005.
6. Piva JP, Borges LA. Todo paciente em situação de emergência tem direito a ser atendido por um médico emergencista. *Rev AMRIGS Porto Alegre.* 2010;54(2):261-2.



A valorização da especialidade de Emergência Pediátrica e o apoio da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência: uma criança não é um adulto em miniatura

The appreciation of the specialty of Pediatric Emergency and the support of the Brazilian Society of Pediatrics and Brazilian Association of Emergency Medicine: a child is not a miniature adult

JOÃO CARLOS BATISTA SANTANA¹

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Há quase oito décadas, os serviços de emergência no mundo inteiro têm experimentado significativo aumento na quantidade de atendimentos médicos, chegando a enfrentar problemas de superlotação, alocação inadequada de pacientes e utilização de recursos humanos e materiais em situações que não necessariamente correspondem a verdadeiras urgências. Na prática pediátrica de emergência, essa realidade parece ser semelhante. Mais recentemente, na pediatria, mesmo com o progresso de medidas preventivas e a melhora da assistência à saúde, contraditoriamente, a demanda por atendimentos de maior complexidade vem se fazendo cada vez mais presentes nos serviços hospitalares de emergência. Pacientes com enfermidades crônicas ou portadores de diversas comorbidades, aqueles que necessitam de mais recursos tecnológicos ou mesmo os egressos de hospitalizações com prévios cuidados intensivos pediátricos ou neonatais têm se tornado presenças constantes nas unidades de

emergência pediátrica. Os pacientes pediátricos têm se apresentado cada vez com mais manifestações de gravidade clínica. Por sua vez, dentro dessa complexidade, esses serviços têm dado respostas imediatas, com absorção de novas tecnologias, estabelecimento de Linhas de Cuidado que outrora eram exclusivamente de medicina intensiva, fortalecimento do trabalho em equipe sob forma multiprofissional e formação contínua de recursos humanos.¹⁻³

A formação geral do pediatra sofreu importantes modificações nas últimas três décadas. A ampliação do saneamento básico, das coberturas vacinais e dos cuidados intensivos produziu importantes modificações no perfil dos pacientes pediátricos assistidos ambulatorialmente e, particularmente, naqueles tratados em ambiente hospitalar. A formação do pediatra passou a ser mais desafiadora e, não por coincidência, seus programas de residência médica (PRM) foram ampliados para 3 anos. Os grandes pilares da assistência

Recebido: 9/1/2024 • Aceito: 14/6/2024


Autor correspondente:

João Carlos Batista Santana
jcsantana@hcpa.edu.br

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Santana JC. A valorização da especialidade de Emergência Pediátrica e o apoio da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Medicina de Emergência: uma criança não é um adulto em miniatura. JBMEDE. 2024;4(2):e24017.

João Carlos Batista Santana:  0000-0003-2523-1473; 47138655075524715

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.200

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



pediátrica centraram-se nesse novo e complexo perfil, destacando vigilância epidemiológica, sepse, fatores extrínsecos causadores de injúrias, doenças genéticas e/ou crônicas, pacientes dependentes de tecnologia, gestação na adolescência, mortalidade perinatal e a própria medicina de urgência. Dessa forma, ficava estabelecida a necessidade de reconhecer a importância da formação de um profissional especialista em emergências pediátricas.¹⁻⁷

Num primeiro momento, as iniciativas foram no sentido de treinar profissionais médicos e não médicos em procedimentos pediátricos de Suportes Básico e Avançado de Vida. Evidentemente, as capacitações essenciais em ressuscitação cardiopulmonar e cerebral devem ser rotineiras para profissionais e acadêmicos das áreas da saúde e da educação infantil, mas esta não pode ser considerada a única aptidão para o emergencista pediátrico. Além de todo o conhecimento técnico e a ampliação de habilidades e competências em emergências pediátricas, para a especialização desse profissional médico também deveriam ser disponibilizadas experiências em gestão e administração, treinamento com novas tecnologias e definição de protocolos de atendimento pré-hospitalar e hospitalar.

Em 1979, o *American Board of Medical Specialties* criava oficialmente a especialidade de emergência. Partindo dessas premissas, já no fim do século 20, a especialidade de emergência pediátrica era reconhecida no Canadá e nos Estados Unidos, originando uma grande onda mundial, nesse sentido. Em mais de 80 países, a base da formação pediátrica passou a considerar o significado contemporâneo de urgência e emergência, intensivismo e reabilitação, envolvendo pacientes com doenças críticas, crônicas ou debilitantes.³

No Brasil, os PRM em pediatria, cancelados pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), já vislumbravam a formação de um profissional em medicina de crianças e adolescentes com conhecimentos, habilidades e competências em diversas áreas de especialidades afins, capazes de proporcionar uma assistência qualificada à população. Especificamente, por algumas décadas, a SBP já

trabalhava no sentido de fortalecer o reconhecimento da Medicina de Emergência Pediátrica como uma especialidade médica, percebendo a grande efervescência das demandas em diversos pontos do país. Aqui, provocados pelas influências da América do Norte, ocorreram algumas tentativas particulares de formar o especialista em emergência pediátrica, e, particularmente no Sul do Brasil, após a residência médica formal, alguns profissionais continuavam sua formação por um período adicional de mais 1 ano em uma área de atuação que contemplavam cenários de práticas em emergências de crianças e adolescentes. Mesmo com o envolvimento das sociedades médicas locais e contando com as comissões de residência médica e algumas áreas integradas de pós-graduação, o fato de a especialidade de emergência ser, até então, uma área de atuação exclusiva da clínica médica, foi praticamente determinante em não se manterem abertos e reconhecidos esses programas alternativos em pediatria. Assim, na primeira década do século 21, no Brasil, na área de emergência pediátrica, houve marcantes prejuízos na formação de recursos humanos, na evolução acadêmica, na assistência clínico-cirúrgica, na pesquisa e na extensão, ou seja, em termos práticos, isso resultou num considerável atraso na qualificação da assistência à população. O paciente instável ou clinicamente mais crítico era alocado em ambientes de medicina intensiva, com superlotação local, utilização inadequada de recursos humanos e técnicos, resultando em hospitalizações prolongadas, maiores riscos à saúde, piores prognósticos, elevação de custos e estagnação da produção assistencial e científica.⁸

Em 2009, a SBP já reivindicava junto à Associação Médica Brasileira (AMB) que a área de atuação em emergência pediátrica passasse a ser considerada como de conhecimento especializado por médicos pediatras, tanto em serviços de emergência públicos, quanto nos privados. Entretanto, somente a partir de 2014, o CFM aprovaria a emergência pediátrica como área de atuação da pediatria. A partir de então, houve encaminhamento

dessa proposta para o Conselho Científico da AMB e para a Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM). Em 2015, diversas instituições brasileiras, sob liderança de Universidades Federais do Rio Grande do Sul (UFRGS), de São Paulo (Unifesp) e de Minas Gerais (UFMG), além da Universidade de São Paulo (USP) e de Ribeirão Preto (Unaerp), assumiram o compromisso de oferecer novos PRM em emergência, incluindo essa área de atuação em emergência pediátrica. Em 2016, em reunião ordinária envolvendo uma Comissão Mista de Especialidades (CME), com representantes da CNRM, da AMB e do Conselho Federal de Medicina (CFM), foi reconhecida a especialidade médica de emergência e, especificamente em pediatria, a área de atuação em emergência pediátrica. Essa homologação da resolução do CFM ocorreu sob o número 2.149/2016. Ainda em 2016, a AMB abriu edital para definir qual associação seria a representante nacional da Medicina de Emergência. Nesse pleito, com voto decisivo da SBP, a entidade escolhida foi a Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede).⁸⁻¹⁰

Essa tendência pelo reconhecimento da especialidade pode ser observada em diversos países, destacadamente em locais que reconheciam a formação insuficiente na área de emergência; a carência de profissionais atuando na área; a necessidade de estabelecimento de rotinas e protocolos próprios; e, principalmente, a pouca qualificação da assistência inicial ao paciente pediátrico clinicamente instável em ambientes de emergência e mesmo pré-hospitalares.

A SBP e suas associações regionais mantiveram-se alinhadas nesse reconhecimento com os propósitos de valorizar a especialidade e formar líderes para a atuação em serviços de emergência. Para o pediatra emergencista, passou a ser essencial aprofundar conhecimentos, habilidades e competências em urgência e emergência, indo além das consultas de pronto atendimento e direcionando seu foco de atuação numa área em que o pediatra geral pouco transitava na sua rotina. Para a otimização no

atendimento de pacientes clinicamente graves ou instáveis, também há a necessidade de qualificar sua capacidade do emergencista em relacionamento com equipes e comunicação técnica com pacientes e familiares. O resultado dessas iniciativas foi o crescente número de profissionais emergencistas com capacidade de administração e geração de conhecimento em assistência clínica, pesquisa, educação e gestão. A incorporação de tecnologias e ferramentas cada vez mais sofisticadas consolidaram também as práticas administrativas e o exercício da liderança. A monitorização eletrônica, o uso da ultrassonografia à beira do leito e do videolaringoscópio, a ampliação da ventilação não invasiva e da oxigenoterapia com cateter de alto fluxo são exemplos desses recursos incorporados. Ao trabalho médico e de enfermagem somou-se a participação de outros profissionais nessas Linhas de Cuidados, destacadamente fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, farmacêuticos, assistentes sociais, técnico-administrativos, pessoal de higienização e agentes de segurança. Diversos espaços de treinamento em serviços, simulação, participação em processos de ensino-aprendizado e compartilhamento de protocolos assistenciais e leitura crítica de artigos científicos passaram a fazer parte das rotinas envolvendo a emergência pediátrica em instituições responsáveis.⁸⁻¹²

Quanto às competências, deve-se considerar que o médico pediatra emergencista esteja apto a reconhecer sinais de gravidade e doenças agudas e implementar os respectivos protocolos e ferramentas; estabelecer linhas de cuidado de urgência; auxiliar no atendimento de pacientes com necessidades específicas e dependência de tecnologia; ampliar continuamente sua capacidade de autonomia, administração e liderança diante dos processos da unidade; desenvolver projeto de pesquisa dentro da própria área e familiarizar-se com a realidade das redes de saúde.

Para assegurar a integralidade dos cuidados dispensados à criança e ao adolescente com intercorrências de maior gravidade ou instabilidade clínica dentro das melhores práticas, a SBP

tem seu Departamento Científico de Emergência. Recentemente, a Abramede também constituiu o seu Departamento de Emergência Pediátrica. Dentro desta mesma proposta de valorização da especialidade, a Abramede mantém, em suas diretorias executivas nacionais e regionais, uma vice-presidência, composta de médico pediatra emergencista.

Atualmente, no Brasil, existem seis PRM com área de atuação em emergência pediátrica, todos com uma discussão a respeito do tempo de duração da formação entre 1 e 2 anos. A prova para obtenção do Título de Especialista em Emergência Pediátrica foi coordenada, durante esses anos, após o reconhecimento da especialidade, pela própria SBP e, mais recentemente, essa responsabilidade tem sido também dividida e pactuada com a Abramede.

Por fim, deve-se destacar que é importante discutir as ações para zelar com o exercício profissional nas emergências pediátricas. Atualmente, além da quantidade crescente do número de atendimentos feitos nos pronto-atendimentos de portas abertas, é possível observar que, nas instituições de maior complexidade, cerca da metade dos pacientes admitidos nos hospitais têm seu egresso feito por meio das unidades de emergência. Não raramente, pacientes têm permanecidos internados nessas unidades, contradizendo a verdadeira missão da Medicina de Emergência Pediátrica e, conseqüentemente, aumentando os riscos institucionais. Assim, dentro da valorização da emergência pediátrica como especialidade, é essencial que sejam estabelecidas normas de tipificação, organização, capacitação profissional e regulamentação do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lantos JD, Ward NA. A new pediatrics for a new century. *Pediatrics*. 2013;131:S121-6.
2. Rao A, O'Leary F. Training clinicians to care for children in emergency departments. *J Paediatr Child Health*. 2016;52:126-30.
3. Counselman FL, Beeson MS, Marco CA, Adsit SK, Harvey AL, Keehbauch JN; 2016 EM Model Review Task Force. Evolution of the Model of the Clinical Practice of Emergency Medicine: 1979 to Present. *Acad Emerg Med*. 2017;24(2):257-64.
4. Tzimenatos L, Kim E, Kuppermann N. The Pediatric Emergency Care Applied Research Network: a history of multicenter collaboration in the United States. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(1):70-6.
5. Leetch AN, Glasser JA, Woolridge DP. A roadmap for the student pursuing a career in pediatric emergency medicine. *West J Emerg Med*. 2019;21(1):12-7.
6. Samuels-Kalow ME, Boggs KM, Alpern ER, Camargo CA Jr. A multistate survey of pediatric emergency care coordinator activities. *Pediatr Emerg Care*. 2022;38(9):423-5.
7. Nickerson J, Ghatak-Roy A, Donnelly KA, Thomas AA, Robinson D, Roszczynialski KN, et al. The Current State of Pediatric Emergency Medicine Training in Emergency Medicine Residencies. *Pediatr Emerg Care*. 2023;39(3):167-72.
8. Piva JP, Lago PM, Garcia PC. Pediatric emergency in Brazil: the consolidation of an area in the pediatric field. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:68-74.
9. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Emergência pediátrica volta a ser área de atuação. Vitória da SBP! São Paulo: SBP; 2015 [citado 2024 Mai 27]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/reportagem/emergencia-pediatria-volta-a-ser-area-de-atuacao-vitoria-da-sbp/>
10. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (Cremesp). Dispõe sobre a homologação da Portaria CME nº 01/2016, que disciplina o funcionamento da Comissão Mista de Especialidades (CME), composta pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pela Comissão Nacional de Residência Médica (CNRM), que normatiza o reconhecimento e o registro das especialidades médicas e respectivas áreas de atuação no âmbito dos Conselhos de Medicina. São Paulo: SP; Cremesp; 2016 [citado 2024 jun 7]. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=PesquisaLegislacao&dif=s&ficha=1&id=13963&tipo=RESOLUCAO&orgao=Conselho%20Federal%20de%20Medicina&numero=2148&situacao=VIGENTE&data=22-07-2016&vide=sim>
11. Good RJ, O'Hara KL, Ziniel SI, Orsborn J, Cheetham A, Rosenberg A. Point-of-Care Ultrasound Training in Pediatric Residency: A National Needs Assessment. *Hosp Pediatr*. 2021;11(11):1246-52.
12. Greenwald E, Olds E, Leonard J, Deakynne Davies SJ, Brant J, Scott HF. Pediatric Sepsis in Community Emergency Care Settings: Guideline Concordance and Outcomes. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(12):e1571-7.

Diretrizes clínicas da ABRAMEDE para o manejo de dengue em pacientes adultos na emergência

ABRAMEDE clinical practice guidelines for the management of dengue in adult emergency department patients

LUCAS OLIVEIRA JUNQUEIRA E SILVA¹, RAFAEL VON HELLMANN², IAN WARD ABDALLA MAIA³, RODRIGO ANTONIO BRANDÃO NETO⁴, DANIEL UJAKOW CORREA SCHUBERT⁵, JÚLIO MARCHINI⁴, URI ADRIAN PRYNC FLATO⁶, PATRÍCIA LOPES GASPAR⁷, ARIANE COESTER¹, MARIA CAMILA LUNARDI⁸, HAMILTON ROCHA⁹, VINICIUS ORTIGOSA NOGUEIRA¹⁰, KAILE DE ARAÚJO CUNHA¹¹, VITOR BENINCÁ¹², LUDHMILA ABRAHÃO HAJJAR⁴, JULIO CÉSAR GARCIA ALENCAR¹³, HÉLIO PENNA GUIMARÃES⁴

¹ Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

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

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

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

⁹ Departamento de Medicina Intensiva, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

¹⁰ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, RO, Brasil.

¹¹ Hospital UDI Rede D'Or, São Luís, MA, Brasil.

¹² Hospital Materno Infantil Santa Catarina, Criciúma, SC, Brasil.

¹³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Bauru, Bauru, SP, Brasil.

RESUMO

No Brasil, a dengue é a arbovirose mais significativa e um dos principais motivos de consultas em Departamentos de Emergência. 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 Departamentos de Emergência hospitalares ou unidades de pronto atendimento. A elaboração desta diretriz ocorreu entre fevereiro, março e abril de 2024, por um painel de 17 especialistas. Adotou-se a metodologia GRADE, que segue um processo envolvendo: o desenvolvimento de revisões sistemáticas para as questões priorizadas; a avaliação da certeza das evidências; a formulação de recomendações utilizando o *framework* GRADE *evidence-to-decision*. A metodologia GRADE-ADOLPMENT também foi utilizada para adotar e/ou adaptar revisões sistemáticas e recomendações de outras diretrizes aplicáveis. Dez perguntas clínicas foram priorizadas e respondidas, sendo geradas recomendações com força e nível de evidência variados. Esta é a primeira diretriz da Associação Brasileira de Medicina de Emergência 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.

Descritores: Dengue; Epidemias; Guias como assunto; Emergências; Serviços médicos de emergência

Recebido: 23/4/2024 • **Aceito:** 24/4/24

Autor correspondente:

Lucas Oliveira Junqueira e Silva
E-mail: lojesilva@gmail.com

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Silva LO, von Hellmann R, Maia IW, Brandão Neto RA, Schubert DU, Marchini J, Flato UA, et al. Diretrizes clínicas da ABRAMEDE para o manejo de dengue em pacientes adultos na emergência. JBMEDE. 2024;4(1):e24018.

Lucas Oliveira Junqueira e Silva: <https://orcid.org/0000-0001-5388-9163>; <http://lattes.cnpq.br/6613982799850458>; Rafael von Hellmann: <https://orcid.org/0000-0001-6098-7052>; Ian Ward A. Maia: <https://orcid.org/0000-0002-6125-7913>; <http://lattes.cnpq.br/4486374325940735>; Rodrigo Antonio Brandão Neto: <https://orcid.org/0000-0001-7623-7643>; <http://lattes.cnpq.br/2091839221762352>; Daniel Ujakow Correa Schubert: <https://orcid.org/0000-0001-7261-3111>; <http://lattes.cnpq.br/7280935313654493>; Júlio Marchini: <https://orcid.org/0000-0002-2279-1945>; <http://lattes.cnpq.br/1583478095934411>; Uri Adrian Prync Flato: <https://orcid.org/0000-0002-8381-8830>; <http://lattes.cnpq.br/938735490087865>; Patrícia Lopes Gaspar: <https://orcid.org/0000-0003-4602-430X>; <http://lattes.cnpq.br/3227286632826164>; Ariane Coester: <https://orcid.org/0009-0001-4565-3430>; <http://lattes.cnpq.br/4635206671303916>; Maria Camila Lunardi: <https://orcid.org/0009-0001-3090-9261>; <http://lattes.cnpq.br/4210232016561425>; Hamilton Rocha: <https://orcid.org/0000-0001-7283-4387>; Vinicius Ortigosa Nogueira: <https://orcid.org/0000-0002-1852-1766>; <http://lattes.cnpq.br/0032238029834729>; Kaile de Araújo Cunha: <https://orcid.org/0000-0003-4501-4708>; <http://lattes.cnpq.br/6776641920872162>; Vitor Benincá: <https://orcid.org/0000-0002-6487-1433>; <http://lattes.cnpq.br/7435511215836212>; Ludhmila Abrahão Hajjar: <https://orcid.org/0000-0001-5645-2055>; <http://lattes.cnpq.br/5495055834774817>; Julio César Garcia Alencar: <https://orcid.org/0000-0001-5859-6060>; <http://lattes.cnpq.br/4022659666505338>; Hélio Penna Guimarães: <https://orcid.org/0000-0001-5523-1015>; <http://lattes.cnpq.br/9305680165407415>

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.199

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



ABSTRACT

In Brazil, dengue is the most significant arbovirus disease and one of the main reasons for visits in Emergency Departments. In 2024, the country has been facing a record number of cases, exacerbating the Emergency Departments overcrowding. Given the severe epidemic, it is crucial to improve clinical management to prevent the progression to severe forms of the disease and reduce mortality. This clinical guideline is dedicated to the management of adult patients with suspected or confirmed dengue in the emergency setting, whether in hospital Emergency Departments or urgent care units. The preparation of this guideline took place between February, March, and April 2024, by a panel of 17 experts. The GRADE methodology was adopted, which involves a process including: the development of systematic reviews for prioritized questions; the assessment of the certainty of evidence; and the formulation of recommendations using the GRADE evidence-to-decision framework. The GRADE-ADOLOPMENT methodology was also used to adopt and/or adapt systematic reviews and recommendations from other applicable guidelines. Ten clinical questions were prioritized and answered, generating recommendations with varying strength and levels of evidence. This is the first guideline from *Associação Brasileira de Medicina de Emergência* that employs the GRADE methodology to provide clear and evidence-based answers to the questions considered most critical by emergency physicians in the management of adult patients with dengue in emergency settings.

Keywords: Dengue; Epidemics; Guidelines as topic; Emergencies; Emergency medical services

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*. Esse 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, 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 reinfecção 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 12^a 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 fim 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, o choque prolongado não identificado, a hemorragia oculta, a sobrecarga volêmica, a 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 por meio da reposição volêmica, um pilar fundamental no tratamento da dengue. Essa realidade ressalta a

necessidade crucial dos médicos emergencistas na identificação e na 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 pelo 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 *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*,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 de 16 médicos (três 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.

INTERAÇÕES E PROCESSOS

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 exibe um ou mais dos seguintes sinais: dor abdominal intensa, vômitos persistentes, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, pericárdico), hipotensão postural/lipotimia, 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, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa [RT-PCR], detecção de imunoglobulina M (IgM) *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* [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 em que 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-CHAVE

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 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 dez questões, já que sete 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, 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 dez perguntas priorizadas pelo painel, sete 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 três 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 *OMS International Clinical Trials Registry Platform (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. Esse processo assegurou que a elaboração das recomendações fosse fundamentada nas melhores evidências disponíveis, priorizando a aplicabilidade e a 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**).

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 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 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

Tabela 2. Força da recomendação conforme sistema GRADE e suas implicações para os diferentes públicos-alvo¹¹

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 intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a 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 sete das dez 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 (Tabela 3) 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. Esse 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
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
2. As perguntas clínicas são priorizadas com base nas necessidades e prioridades locais
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
4. Recomendações que correspondem às perguntas priorizadas são procuradas dentro de uma diretriz
5. Uma recomendação correspondente existe ou não
6. Identificar se as revisões sistemáticas existentes precisam ser atualizadas: por exemplo, desatualizadas, incompletas, outros desfechos?
7. A diretriz de origem possui um framework de evidência para decisão (<i>evidence-to-decision framework</i>) concluído?
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)
9. Se os <i>frameworks</i> de evidência para decisão estiverem disponíveis, as avaliações devem ser revisadas e concordadas ou não, indicando razões para discordância (por exemplo, novas evidências)
10. Uma recomendação adotada é desenvolvida com base nas avaliações do <i>framework</i> de evidência para decisão
11. A recomendação será semelhante à recomendação de origem?
12. Adotar: a recomendação é a mesma que a recomendação de origem
13. Adaptar: a recomendação foi alterada para se adequar ao contexto
15. Seguindo o exposto, 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 *Guidelines for Reasonable and Appropriate Care in the Emergency Department* (GRACE). “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”.

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 dois revisores independentes. Desses 30, 16 foram excluídos, sendo que nove 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 (por exemplo: 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 tinham 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 metanálise 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 *American College of Emergency Physicians (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 ultrasonografia 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 de o 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 mm para definir a parede como espessada.^{23-25,27,29} Um estudo utilizou a definição de colecistite acalculosa aguda definida por Huffman et al.,⁴⁰ considerando ponto de corte maior que 3,5 a 4 mm.²⁶ Nenhum estudo avaliou o método “*eyeballing*”, isto é, avaliação da espessura da parede sem quantificação numérica dela. 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, a especificidade e as razões de verossimilhança desses achados para o diagnóstico de dengue grave, a sensibilidade variou entre 9,09 e 100%, a especificidade entre 13,16 e 78,17%, a razão de verossimilhança positiva entre 0,42 e 2,97 e a razão de verossimilhança negativa de 0 a 1,16.

Somente quatro 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 zero a 1,00.

A avaliação da presença de derrame pericárdico foi analisada por dois estudos.^{23,28} Um estudo reportou nenhum caso 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 ultrasonografia à beira do leito segundo a ACEP.³⁶

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 lobo direito com diâmetro longitudinal na linha hemiclavicular média até a veia porta direita > 15 cm e lobo esquerdo com diâmetro longitudinal na linha mediana > 10 cm. A avaliação de hepatomegalia também não faz parte das competências fundamentais determinadas pela ACEP.³⁶

Lakshman et al. 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 ultrasonografia à beira do leito

teve sensibilidade de 28,57% e especificidade de 86,5% para dengue grave. A avaliação de disfunção cardíaca pelo método Simpson não faz parte das competências fundamentais determinadas pela ACEP.³⁶

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 Tian et al. 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 o compararam 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 pacientes tenham maior risco de deterioração clínica, Khurram et al. 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 estudos 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 dos estudos não detalhou quem era o operador e seu nível de treinamento. Apenas três 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 et al.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% versus 17%; razão de chance [RC] 11,1; intervalo de confiança de 95% [IC95%] 3,4-36,6). 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% *versus* 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 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 et al., 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, sua alta sensibilidade para identificar os achados considerados prognósticos (por exemplo: 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 *Extended Focused Assessment Sonography in Dengue* (E-FASD) com a realização sistemática das janelas pulmonares, cardíaca e abdominais (incluindo avaliação da vesícula biliar).⁴⁴

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 (três ou mais episódios em 1 hora ou quatro 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 um 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 um 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 Dessa revisão, foi identificado que 21 fatores possuíam potencial preditivo. Entre esses, 12 fatores apresentaram 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, hematuria 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 dengue.⁴⁵ 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 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 obrigatoriedade 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 RC com o IC na **tabela 4**.

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 (por exemplo: 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.

Tabela 4. Fatores prognósticos e força de associação com dengue grave¹⁰

Fator prognóstico	Estimativa de efeito (RC, IC95%)	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 (56 estudos, 72.312 pacientes)	1,74 (1,48-2,05)	Alto
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 pacientes)	3,02 (2,45-3,73)	Alto
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

RC: razão de chance; IC: intervalo de confiança.

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 esses 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 por meio 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 do 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.

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 à beira do 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 um 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 ($\geq 1000/uL$).
 - ✓ Insuficiência renal aguda (conforme definido pelas diretrizes da KDIGO):⁴⁷
 - Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas, *ou*
 - Aumento da creatinina sérica em uma vez e meia a creatinina basal dentro dos últimos 7 dias, *ou*
 - Diurese $< 0,5$ ml/kg/hora 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 do Conselho Federal de Medicina (CFM) 2.077/2014, o tempo máximo de permanência dos pacientes nos Serviços Hospitalares de Urgência e Emergência será de até 24 horas, 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 esses 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 por meio da história clínica e do exame físico, métodos acessíveis em qualquer cenário de atendimento de emergência. Essa 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 preenchem 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. Esse 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.

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 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 dois 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, IC95% 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 UPAs 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 com lactato.

Recomendação fraca; nível de evidência: baixo.

Considerações relevantes: em locais onde o ringer com lactato não é disponível, a solução salina (NaCl 0,9%) é uma alternativa razoável.

Sumário das evidências

Foram identificados quatro 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; IC95% 0,82-1,37; nível de evidência moderado), ou sobrecarga de volume (RR = 1,01; IC95% 0,76-1,34; nível de evidência moderado). No entanto, o uso de cristaloides reduz o risco de reações relacionadas à infusão ou alérgicas (RR = 0,09; IC95% 0,01-0,64; diferença de risco

[DR] = -3,7%; IC95% -4,1-1,5%; nível de evidência alto), e poderia reduzir a necessidade de terapia de substituição renal (DR = -24%; IC95% -11-39; 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 com 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 com 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 com lactato.⁵⁵⁻⁵⁸ Em estudos com pacientes sem dengue, ringer com 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 com lactato seja o cristalóide de primeira escolha. Na ausência do ringer com lactato, 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 (por exemplo: plaquetopenia induzida por quimioterapia).⁶²

Sumário das evidências

Foram identificados três ensaios clínicos randomizados⁶³⁻⁶⁵ 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 (RC = 5,36; IC95% 0,25-115; DR = 4,7%; IC95% -0,9-55,9) quanto na incidência de choque (RC = 0,71; IC95%

0,14-3,65; DR = -1,6%; IC95% -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 (RC = 0,58; IC95% 0,18-1,90; DR = -1,3%; IC95% -2,5-2,6), porém parece aumentar significativamente o risco de eventos adversos (RC = 8,23; IC95% 1,84-36,8; DR = 2,5%; IC95% 0,3-11,2).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 (por exemplo: 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, 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 anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Sumário das evidências

Foram analisados 5 estudos não randomizados sobre a segurança dos 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

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 RC ajustado de 0,86 (IC95% 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.

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 be-

néfico 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 dois 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 bólus 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 (por exemplo: 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 (por exemplo: 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 sete das dez perguntas a partir de uma diretriz preexistente, 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 dez 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

- Kularatne SA. Dengue fever. *BMJ*. 2015;351:h4661.
- Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-32.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9966):453-65.
- Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico Adulto e Pediátrico. Accessed October 3, 2024. http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_6ed.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Atualização de casos de arboviroses. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [citado 2024 Mai 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-egypti/monitoramento-das-arboviroses>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue Virus and Dengue. Module 2. Causes of death. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page50639.html>
- Zhang Y, Akl EA, Schünemann HJ. Using systematic reviews in guideline development: the GRADE approach. *Res Synth Methods*. 2018.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. 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.
- World Health Organization (WHO). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>
- Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e82.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzendorf-Ikbalzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
- Carpenter CR, E Silva LO, 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):674-7.
- 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):357-62.
- 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.
- Gleeson T, Pagnarith Y, Habsreng E, Lindsay R, Hill M, Sanseverino A, et al. Dengue Management in Triage using Ultrasound in children from Cambodia: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;19:100371.
- 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):137-40.
- Pothapregada S, Kullu P, Kamalakannan B, Thulasingham M. Is Ultrasound a Useful Tool to Predict Severe Dengue Infection? *Indian J Pediatr*. 2016;83(6):500-4.
- Bharath Kumar Reddy KR, Laksmana 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):971-7.
- Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, 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):850-2.
- 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).
- Srikiatkhachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283-90; discussion 291-2.
- 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. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* 5(1):184-9.
- Khurram M, Qayyum W, Umar M, Jawad M, Mumtaz S, Khaar HT. Ultrasonographic pattern of plasma leak in dengue haemorrhagic fever. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(3).
- 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.
- Tavares MD, João GA, Bastos MS, Gimaque JB, Almeida AD, Ngo TT, et al. Clinical relevance of gallbladder wall thickening for dengue severity: A cross-sectional study. *Schildgen O, ed. PLOS ONE*. 2019;14(8):e0218939.
- Ibrahim MA, Hamzah SS, Md Noor J, Mohamad MIK, Mokhtar MF, Isa MR, et al. The association of ultrasound assessment of gallbladder wall thickness with dengue fever severity. *Ultrasound J*. 2022;14(1):13
- Xin Tian C, Baharuddin KA, Shaik Farid AW, Andey R, Ridzuan MI, Siti-Azrin AH. Ultrasound findings of plasma leakage as imaging adjunct in clinical management of dengue fever without warning signs. *Med J Malaysia*. 2020;75(6):635-41
- Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2277.
- 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.
- Quiroz-Moreno R, Méndez GF, Ovando-Rivera KM. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;3.

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):261-5.
33. Thulker 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):34-7.
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):664-7.
35. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, Chiu KW, Lu SN, Kuo CM, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. *J Clin Ultrasound*. 2004;32(8):386-8.
36. Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):e27-e54.
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.
38. Dupriez F, Geukens P, Penalzoza 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).
39. Elgassim M, Almarri ND, Basharat K, Azad AM. 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.
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.
41. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529.
42. Pellegrini JA, Cordioli RL, Grumann AC, Ziegelmann PK, Taniguchi LU. Point-of-care ultrasonography in Brazilian intensive care units: a national survey. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):50.
43. Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, Malczynski J, Gandhi R, Collazzo L, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg*. 2001;67(4):364-8.
44. Tambelli RA, Silva PS, Schubert DU, Nogueira VO, Gaspar PL, Oliveira KF, et al. Extended Focused Assessment Sonography in Dengue (E-Fasd): protocolo de ultrassom point of care para avaliação de pacientes com dengue. *JBMEDE*. 2024;4(1):e24005.
45. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, 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):654-64.
46. World Health Organization (WHO). Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control. 2nd ed. WHO; 1997.
47. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
48. Lauque D, Khalemsky A, Boudi Z, Östlundh L, Xu C, Alsabri M, 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):32.
49. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM no 2.077/14. Brasília, DF: CFM; 2014 [citado 2024 Mai 15]. Disponível em: <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.
51. Marra AR, Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schwartsman C, Santos OF. 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.
52. Ahmad MH, Ibrahim MI, Mohamed Z, Ismail N, Abdullah MA, Shueb RH, 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 Sep 15;15(9):2018.
53. Rosenberger KD, Lum L, Alexander N, Junghans T, Wills B, Jaenisch T; DENCO Clinical Study Group. Vascular leakage in dengue--clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21(3):445-53.
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.
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.
56. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):787-94.
57. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, 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):204-13.
58. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877-89.
59. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567.
60. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, Damiani LP, Hammond NE, Machado FR, 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):237-46.
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.
62. Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. 2024;22(1):53-60.
63. Sellahewa KH, Samaraweera N, Thusita KP, Fernando JL. 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):36-40.
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):362-8.
65. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, 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*. 2017;389(10079):1611-8.
66. Lee TH, Wong JG, Leo YS, Thein TL, Ng EL, Lee LK, et al. Potential Harm of Prophylactic Platelet Transfusion in Adult Dengue Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004576.
67. Anthon CT, Granholm A, Sivapalan P, Zellweger N, Pène F, Puxty K, et al. Prophylactic platelet transfusions versus no prophylaxis in hospitalized patients with thrombocytopenia: A systematic review with meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2022;62(10):2117-36.
68. van Baarle FL, van de Weerd EK, van der Velden WJ, Ruiterskamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, et al. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1956-65

69. Melgarejo-Ortuño A, Ribed-Sánchez A, Giménez-Manzorro Á, Zorrilla-Ortúzar J, Sanjurjo-Saez M. Are we overdosing parenteral metamizole? *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021;99(1):68-70.
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(1):105-10.
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):664-8.
72. Wijewickrama A. Dengue, bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Ceylon Coll Physicians*. 2017.
73. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, 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):593-7.
74. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. *J Clin Virol*. 2010;49(1):11-5.
75. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries : A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730-8.
76. Lesczinsky DM, Gutiérrez SP, Torrico A, Paz FT. Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Rev Bol Ped*. 2015;54(3).
77. Vasikasin V, Rojdmrongrattana T, Chuerboonchai W, Siritiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, 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):e664-70.
78. Pandepong D, Saengsurin 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):653-8.
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, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010;48(2):96-9.
81. Djossou F, Vesin G, Walter G, Epelboin L, Mosnier E, Bidaud B, 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):134-40.
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.
83. Rosaldo AR, Almaraz RT. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Interna México*. 2006.
84. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918.
85. Premaratna R, Ragupathy A, Miththinda JK, 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):e505-9.
86. Wongs A. Fluid and hemodynamic management in severe dengue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 Suppl 1:123-7.
87. Michels M, Djamiatun K, Faradz SM, Koenders MM, de Mast Q, van der Ven AJ. 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.
88. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, 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):1233-40.
89. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9):877-87.
90. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
91. Jayaweera DK, Subasinghe S, De Silva RF, Sanjeewa WA, Jayawickreme KP. Complicated dengue fever and its treatment dilemmas: a single-center experience in Sri Lanka. *Case Rep Infect Dis*. 2021;2021:8854282.
92. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(1):120-7.
93. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023;27(1):80.

APÊNDICE 1. CONFLITO DE INTERESSES

Perguntas:

1. Emergencista titulado?
2. Relacionamentos profissionais: nos últimos 3 anos, você teve algum vínculo empregatício, consultoria, ou recebeu honorários de alguma entidade que possa ter interesse na diretriz de manejo de dengue? (Inclui farmacêuticas, fabricantes de dispositivos médicos, associações profissionais, etc.) Se sim, incluir detalhes.
3. Pesquisa e financiamento: você ou sua instituição receberam financiamento para pesquisa ou outro tipo de apoio financeiro de fontes com interesse na diretriz de manejo de dengue nos últimos 3 anos? Se sim, incluir detalhes.
4. Publicações: nos últimos 3 anos, você publicou ou apresentou algum trabalho sobre dengue ou tratamentos relacionados que foi patrocinado por entidades com potencial conflito de interesse. Se sim, incluir detalhes.

Respostas

Emergencista titulado	14/16 (87,5%)
Relacionamentos profissionais com potencial conflito de interesse	2/16 (12,5%)
Pesquisa e financiamento com potencial conflito de interesse	0/16 (0,0%)
Publicações com potencial conflito de interesse	0/16 (0,0%)

Os dois membros que reportaram potenciais conflitos de interesse no que se refere a relacionamentos profissionais são *speakers* da AstraZeneca.

APÊNDICE 2. BUSCAS DETALHADAS NA LITERATURA

Dengue e ultrassonografia à beira do leito

Databases & Registers	# of initial hits
Central	2
CINAHL	7
ClinicalTrials.gov	2
Embase	46
ICTRP	0
Medline	12
SciELO	0
Scopus	4
Web of Science	8
Totals	81

Duplicates Removed by Covidence - 26

Search strategies for the article appendix:

ClinicalTrials.gov (2000+):

dengue AND emergency AND (ultrasound OR ultrasonography OR sonography OR sonogram OR sonographic OR echography OR POCUS)

CINAHL with Full Text via EBSCO (1963+):

S4	S1 AND S2 AND S3
S3	(MH "Ultrasonography") OR (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS)
S2	(MH "Emergency Service+" OR MH "Emergency Patients" OR MH "Emergency Room Visits" OR MH "Emergency Medicine") OR TI(((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) N2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*) OR AB(((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) N2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*) OR SO(Emergency)
S1	(MH "Dengue+") OR TI(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) N1 fever)) OR AB(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) N1 fever))

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	(((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,hw,ti,jw. or (ED or ER).ti.	23,023
3	(ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,hw,ti.	79,720
4	1 and 2 and 3	2

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,464
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,799
3	or/1-2	43,037
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,309
5	"point of care ultrasound"/ or exp echography/ or (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,kf,ti,dq.	1,525,573
6	3 and 4 and 5	66
7	limit 6 to (english or portuguese or spanish)	66
8	limit 7 to conference abstract	20
9	7 not 8	46

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND emergency AND (ultraso* OR sonogra* OR echo* OR POCUS)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,874
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,217
3	or/1-2	30,256
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,183
5	Ultrasonography/ or (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,kf,ti.	799,366
6	3 and 4 and 5	12

SciELO

#4	#1 AND #2 AND #3
#3	TS=(ultraso* or ecograf* or POCUS)
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue or DENV)

Scopus via Elsevier (1788+):

((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND (TITLE-ABS-KEY (ultraso* OR sonogra* OR echo* OR pocus))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#4	#1 AND #2 AND #3
#3	TS=(ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS)
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	Dengue or DENV (Topic) or (Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever (Topic)

Dengue e uso de vasopressores

Databases & Registers	# of initial hits
Central	0
ClinicalTrials.gov	0
Embase	17
ICTRP	0
Medline	1
SciELO	1
Scopus	3
Web of Science	1
Totals	23

Duplicates Removed by Covidence - 5**Search strategies for the article appendix:****ClinicalTrials.gov (2000+):****dengue AND emergency AND (vasoactive OR vasoconstrictor OR vasopressor OR pressor OR vasopressin OR vasopressins OR Phenylephrine OR Epinephrine OR Norepinephrine OR Dopamine OR angiotensin OR Terlipressin)****Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):**

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,hw,ti,jw. or (ED or ER).ti.	23,327
3	(vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,hw,ti.	13,615
4	(vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defirin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocdurna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucutil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or felypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycyipressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflava or terlipresin* or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,hw,ti.	4,540
5	(Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymphatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-symphatol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesin* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,hw,ti.	2,621
6	(epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrenine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglaufirin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucou or glaucosan or glaufrin or gliin-epin or glycirenane or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialaline or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoform or renostypticin or renostypticin or scurenaline or simplene or soladren or sphygmogenin or styptirenal or supracapulin or supranephrene or supranephrin or supranol or suprarenaline or suprarenin or suprarenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,hw,ti.	11,988
7	(norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenal or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,hw,ti.	9,496
8	(dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,hw,ti.	10,465
9	((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,hw,ti.	5,700

#	Query	Results from 21 Feb 2024
10	(terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,hw,ti.	592
11	or/3-10	47,801
12	1 and 2 and 11	0

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,468
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,803
3	or/1-2	43,041
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,358
5	hypertensive factor/ or vasoconstrictor agent/ or vasoactive agent/ or (vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	162,453
6	vasopressin/ or exp vasopressin derivative/ or (vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defirin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocturna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or fellypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	94,653
7	phenylephrine/ or (Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymphatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or desmosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-sympathol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydftrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	44,889
8	exp epinephrine/ or (epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epirate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin* or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrene or adrin* or advaradin or astmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucon or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenan or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialine or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renofom or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphymogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrane or supranephrin or supranol or supranephrine or supranephrin or supranol or supranephrine or supranephrin or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	136,262
9	exp noradrenalin/ or (norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	182,785

#	Query	Results from 21 Feb 2024
10	dopamine/ or (dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	285,698
11	angiotensin II/ or ((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	92,684
12	terlipressin/ or (terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllsylvasopressin or triglycyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	3,890
13	or/5-12	820,782
14	3 and 4 and 13	22
15	limit 14 to (english or portuguese or spanish)	21
16	limit 15 to conference abstract	4
17	15 not 16	17

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND emergency AND (vasoactive OR vasoconstrictor OR vasopressor OR pressor OR vasopressin* OR Phenylephrine OR Epinephrine OR Norepinephrine OR Dopamine OR angiotensin OR Terlipressin)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,875
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,214
3	or/1-2	30,253
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,203
5	Vasoconstrictor Agents/ or (vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,kf,ti,nm.	116,869
6	exp Vasopressins/ or (vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or orniopressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defrin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocdurina or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or fellypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllsylvasopressin or triglycyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,nm.	63,180

#	Query	Results from 21 Feb 2024
7	exp Phenylephrine/ or (Phenylephrine or Etilerfrin* or metaoxedrin or metasimpatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-sympathol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,kf,ti,nm.	24,524
8	exp Epinephrine/ or (epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adreneine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucon or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenane or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephren or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialine or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoform or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphygmogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrene or supranephrin or supranol or supranaline or supranenin or supranenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,kf,ti,nm.	83,751
9	exp Norepinephrine/ or (norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,kf,ti,nm.	131,132
10	exp Dopamine/ or (dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,kf,ti,nm.	204,171
11	exp Angiotensin II/ or ((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,kf,ti,nm.	71,810
12	Terlipressin/ or (terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflava or tglvp or terlivaz or triglycylypressin or triglycylyllyvasopressin or triglycylyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,nm.	1,244
13	or/5-12	571,286
14	3 and 4 and 13	1
15	limit 14 to (english or portuguese or spanish)	1

SciELO via Clarivate (2002+)

#6	#1 AND #2 AND #5
#5	#3 OR #4
#4	TS=(vasopressin* or phenylephrine or epinephrin* or norepinephrin* or dopamin* or angiotensin or terlipressin or Pitressin or Vasostrict or Biorphen® or Vazculep)
#3	TS=(vasoactive or vasoconstrict* or vasoativo or vasoactivo or vasoconstritor* or vasopressor* or vasopresor* or pressor* or presor*)
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue)

Scopus via Elsevier (1788+):

(((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND ((TITLE-ABS-KEY (vasoactive OR vasoconstrict* OR vasopressor* OR pressor*)) OR (TITLE-ABS-KEY (vasopressin* OR antidiuretic-hormone* OR anti-diuretic-hormone* OR adh OR avp OR beta-hypophamine OR diapid OR lypressin OR ornipressin OR orpressin OR pitressin OR postacton OR pressyn OR vasophysin OR vasopin OR vasostrict OR vassopressin* OR argipressin OR copeptin OR desmopressin* OR adin OR adiuretin OR concentraid OR dav-ritter OR ddavp OR deaminovasopressin OR defirin OR desmirin OR desmogalen OR desmomelt OR desmopresina OR desmospray OR desmotab* OR desurin OR emosint OR enupresol OR minirin* OR minrin OR minurin OR miram OR nictur OR nininas OR nocturna OR noctisson OR noctiva OR nocturin OR nocutil OR nokdirna OR noqdirna OR noqturina OR nor-durine OR novidin OR nucotil OR octim OR octostim OR presinex OR pseurin OR stimate OR wetirin OR felypressin OR felipressin OR fellypressin OR octapressin* OR octopressin OR lypressin* OR dialip OR diapid OR lysinevasopressin OR lysopressin OR postacton OR syntopressin OR orgipressin OR pressinoic-acid OR selepressin OR terlipressin* OR glipressin* OR glycyllipressin* OR glypressin* OR lucassin OR remestyp OR stemflova OR terlipresin* OR terlivaz OR triglycyllypressin OR triglycyllylvasopressin OR triglycylvasopressin OR variquel)) OR (TITLE-ABS-KEY (phenylephrine OR etilefrin* OR metaoxedrin OR metasymptol OR mezaton OR neosynephrin* OR adrianol OR albalon ORalconefrin OR almefrin OR anosin OR biomidrin OR biomydrin OR biorphen OR davinefrina OR derizene OR despec OR disneumon OR dristan OR drosin OR efrin OR efrisel OR fenefrin OR fenylephrine OR idrianol OR immphentiv OR isonefrine OR isophrin* OR isoptofrin OR synephrine OR phenylefrine OR lexatol OR mesaton* OR meta-sympathol OR metaoxedrin* OR metasynephrine OR mirazul OR mydfirin OR sinefrina OR neofrin OR neooxedrine OR neophryn OR neosynephrin OR neosynesis* OR optistin OR phenoptic OR phenylefrine OR phenylephedrine OR prefrin OR rectasol OR rhinall OR sucraphen OR vazculep OR visadron OR vistafrin OR vistosan OR adrenam OR adrianol OR bioflutin OR cardanat OR circupon OR effortil OR efortil OR ethyladrianol OR ethylnorphenylephrine OR ethylphenylephrine OR fetanol OR phetanol OR thomasin)) OR (TITLE-ABS-KEY (epinephrin* OR racepinephrine OR adrenalin* OR epifrin OR epitrate OR lyophrin OR micronefrin OR micronephrine OR vaponefrin OR adnephrin* OR adrenal-hydrochloride OR adrenamine OR adrenapax OR adrenazin OR adrenine OR adrin* OR advaradin OR astmahaler OR balmadren OR biorenine OR bosmin OR bronitin OR bronkaid OR chelafrin OR drenamist OR dylephrin OR dyspne-inhal OR epiglaufirin OR epimephrine OR epinephran OR epirenamine OR epirenan OR exadrin OR glaucon OR glaucosan OR glaufrin OR glin-epin OR glycirenan OR haemostatin OR hemisine OR hemostasin OR hemostatine OR hypernephren OR isopto-epinal OR levoadrenalin* OR levoepinephrine OR levorenin OR levorenine OR methylaminoethanolcatechol OR methylarterenol OR mucidrina OR myosthenine OR methylnoradrenalin OR neffy OR nephridine OR nieraline OR paranephrin OR posumin OR primatene OR renaglandin OR renaglandulin OR renaleptine OR renalin* OR renoform OR renostypticin OR renostyptin OR scurenaline OR simplene OR soladren OR sphygmogenin OR styptirenal OR supracapsulin OR supranephrane OR supranephrin OR supranol OR suprarenaline OR suprarenin OR suprarenine OR suprel OR surenine OR surrenine OR susphrine OR symjepi OR sympathin OR takamina OR tonogen OR trenamist OR vasoconstrictine OR vasodrine OR vasotonin OR weradren)) OR (TITLE-ABS-KEY (norepinephrin* OR arterenol OR levarterenol OR levonor OR levonorepinephrine OR levophed OR noradrenalin* OR adrenor OR alginodia OR arterenal OR arterenol OR baycain-green OR neomelubrin OR noradrec OR noradrine OR norexadrin OR revarterenol OR sympathin)) OR (TITLE-ABS-KEY (dopamin* OR hydroxytyramine OR intropin OR cardiopal OR cardiosteril OR catabon OR dihydroxyphenylethylamine OR docard OR dopamex OR dopaminex OR dopaminum OR dopastat OR dopinga OR dopmin OR drynalken OR dynatra OR dynosgiludop OR inopan OR inopin OR inotropin OR inovan OR levodopamine OR revivan OR tensamin OR uramin)) OR (TITLE-ABS-KEY ((angiotensin W/1 (“2” OR ii OR amide)) OR delivert OR giapreza OR hypertensin OR saralasin

OR sarile)) OR (TITLE-ABS-KEY (terlipresin* OR terlipressin* OR terlypressin* OR glipressin* OR glycylypressin* OR glypressin* OR lucassin OR remestyp OR stemflova OR tglvp OR terlivaz OR triglycylypressin OR triglycyllysyvasopressin OR triglycylyvasopressin OR variquel)))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#12	#1 AND #2 AND #11
#11	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#10	TS=(terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllysyvasopressin or triglycylyvasopressin or variquel)
#9	TS=((angiotensin NEAR/1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile)
#8	TS=(dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin)
#7	TS=(norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin)
#6	TS=(epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephtrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrenine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucou or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenane or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatine or hypernephtrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nieraline or paranephtrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoforn or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphymogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrene or supranephtrin or supranol or suprarenaline or suprarenin or suprarenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren)
#5	TS=(Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymphatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-symphatol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydfrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rictasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin)
#4	TS=(vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defrin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocurna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or felypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllysyvasopressin or triglycylyvasopressin or variquel)
#3	TS=(vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*)
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergicent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	Dengue or DENV (Topic) or (Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever (Topic) (Topic)

Dengue e uso de antiagregantes, anticoagulantes e reversores

Databases & Registers	# of initial hits
Central	16
ClinicalTrials.gov	4
Embase	15
ICTRP	0
Medline	3
SciELO	0
Scopus	1
Web of Science	4
Totals	43

Duplicates Removed by Covidence - 8

Clinical Trials Registry Results (if using a [more detailed PRISMA diagram](#)) – 20

Search strategies for the article appendix:

ClinicalTrials.gov (2000+):

dengue AND (anticoagulant OR antithrombotic OR antithrombin OR antithrombocytic OR “clotting inhibitor” OR “platelet inhibitor” OR antiplatelet OR (thrombocyte AND inhibitor) OR heparin OR hirudin OR coumadin OR warfarin OR aspirin)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,hw,ti.	29,787
3	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluidione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadiil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or bufloimedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyrindamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinpyrazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniil or triflusal or trombodipine).ab,hw,ti.	40,334

#	Query	Results from 22 Feb 2024
4	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavatine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecogatrán or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatrán or flovagatrán or hirudin or hirugen or inogatrán or lepirudin or melagatrán or piperidide or napsagatrán or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofgatrán or tanogitran or ximelagatrán or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoido or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin or idraparin or nadroparin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,hw,ti.	13,437
5	(abciximab or albolabrin or arginylglycylsartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofiban or eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,hw,ti.	1,793
6	or/2-5	60,850
7	1 and 6	16

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,477
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,812
3	or/1-2	43,050
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,612
5	exp anticoagulant agent/ or antithrombocytic agent/ or anticoagulant therapy/	821,182
6	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	462,187
7	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluidione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafagrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinyprazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniol or triflusal or trombodipine).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	688,506

#	Query	Results from 22 Feb 2024
8	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavatadine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoid or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin or idraparin or nadroparin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	257,463
9	(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofiban or eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	25,600
10	or/5-9	1,122,702
11	3 and 4 and 10	25
12	limit 11 to (english or portuguese or spanish)	24
13	limit 12 to conference abstract	9
14	12 not 13	15

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND (anticoag* OR antithromb* OR clotting-inhibitor OR platelet-inhibitor OR antiplatelet* OR (thrombocyte AND inhibitor) OR heparin OR hirudin OR coumadin OR warfarin OR aspirin)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,848
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,172
3	or/1-2	30,211
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,091
5	exp Anticoagulants/ or Platelet Aggregation Inhibitors/	278,076
6	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or fibrinogen or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,kf,ti,nm.	258,084

#	Query	Results from 22 Feb 2024
7	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluindione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancred or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbrogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinpyrazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostinil or triflusal or trombodipine).ab,kf,ti,nm.	306,108
8	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavataidine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparinux or idraparinux or nadropanin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,kf,ti,nm.	98,328
9	(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,kf,ti,nm.	10,653
10	or/5-9	614,013
11	3 and 4 and 10	3
12	limit 11 to (english or portuguese or spanish)	3

SciELO via Clarivate (2002+)

#8	#1 AND #2 AND #7
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
#6	TS=(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar)
#5	TS=(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavataidine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparinux or idraparinux or nadropanin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin)

#4	TS=(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodio or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodi* or coumarin or cumarina or defibrotide or dextran-sulfat* or diphenadione or fluindione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapsel or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin* or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinyprazole or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostinil or trifusal or trombodipine)
#3	((TS=((anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiagregante* or anti-agregante* or antiplatelet* or anti-platelet* or antiplaquetario* or DAPT))) OR TS=((trombin* NEAR/1 inhibi*))) OR TS=((platelet* or plaqueta* or thromb* or trombin* or coagulat* or clot* or coágul* or fibrinogen* or factor* or fator or glycoprotein or glicoproteina*) NEAR/1 (inhibi* or antagonist* or block* or bloquea*))
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue)

Scopus via Elsevier (1788+):

((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR ae OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND (((TITLE-ABS-KEY ((anticoagula* OR anti-coagula* OR antithromb* OR anti-thromb* OR antiaggregant* OR anti-aggregant* OR antiplatelet* OR anti-platelet* OR dapt)) OR TITLE-ABS-KEY (thrombin* W/1 inhibi*) OR TITLE-ABS-KEY ((platelet* OR thromb* OR coagulat* OR clot* OR fibrinogen* OR factor OR glycoprotein) W/1 (inhibi* OR antagonist* OR block*))) OR (TITLE-ABS-KEY (anisindione OR anpocogin OR antivitamin-k OR anti-vitamin-k OR apolate-sodium OR beciparcil OR chlorophacinone OR citrate-trisodium OR coumarin OR defibrotide OR dextran-sulfate OR diphenadione OR fluindione OR ghilanten OR glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase OR glycosaminoglycan-polysulfate OR heparin* OR iliparcil OR inclacumab OR mopidamol OR naroparcil OR phenindione OR tecarfarin OR torapsel OR tretoquinol OR uproleselan OR acetylsalicylic-acid OR pseudoephedrine OR ajoene OR aloxiprin OR alprostadil-alfadex OR anagrelide OR ancrod OR applaggin OR aprosulate OR aspirin OR ataprost OR atopaxar OR beraprost OR buflomedil-pyridoxal-phosphate OR cangrelor OR caplacizumab OR cicaprost OR cilostazol OR ciprostone OR clopidogrel OR cryptolepine OR dazoxiben OR dehydrocilostazol OR dermatan OR dextran OR dipyridamole OR elinogrel OR enfenamic-acid OR esuberaprost OR glenzocimab OR heparan-sulfate OR ifetroban OR iloprost OR imolamine OR indobufen OR isbogrel OR itazigrel OR linotroban OR lixazinone OR mipitroban OR nafazatrom OR naxaprostene OR octimibate OR oxagrelate OR pamicogrel OR pamicogrel OR pentosan-polysulfate OR pentoxifylline OR picotamide OR piracetam OR plafibrade OR prasugrel OR prostacyclin OR rafigrelide OR regrelor OR samixogrel OR sarpogrelate OR satigrel OR selatogrel OR sulfinyprazole OR taprostene OR taprostene OR temanogrel OR terbogrel OR terutroban OR ticagrelor OR ticlopidine OR treprostinil OR trifusal OR trombodipine)) OR (TITLE-ABS-KEY (annexin* OR calphobindin OR dianexin OR lipocortin OR synexin OR antistasin OR apixaban OR betrixaban OR darexaban OR edoxaban OR eribaxaban OR fidexaban OR letaxaban OR otamixaban OR razaxaban OR rivaroxaban OR tanogitrin OR yagin OR abelacimab OR asundexian OR clavatadine OR fasxiator OR fesomersen OR frunexian OR gruticibart OR milvexian OR osocimab OR garadacimab OR pegnivacogin OR caplacizumab OR thrombomodulin OR sothrombomodulin OR thrombomodulin OR argatroban OR atecagatran OR bivalirudin OR bothrojaracin OR desulfatohirudin OR dextro-phenylalanylprolylargininal OR dysinosin OR efegatran OR flovagatran OR hirudin OR hirugen OR inogatran OR lepirudin OR melagatran OR piperidide OR napsagatran OR odiparcil OR pegmusirudin OR pegmusirudin OR sofigatran

OR tanogitran OR ximelagatran OR thrombomodulin OR acenocoumarol OR brodifacoum OR bromadiolone OR cloricromen OR coumafosor OR coumatetralyl OR coumetarol OR dicoumarol OR difenacoum OR ethyl-biscoumacetate OR flocoumafen OR galbanic-acid OR phenprocoumon OR phepromaron OR tiocloamarol OR warfarin OR dociparstat OR hirudoid OR roneparstat OR suleparoide OR adomiparin OR antixarin OR ardeparin OR bemiparin OR certoparin OR dalteparin OR danaparoid OR deligoparin OR embolex OR enoxaparin OR fondaparinux OR idrabiotaparin OR idraparin OR nadroparin OR necuparanib OR parnaparin OR reviparin OR semuloparin OR sevuparin OR tedelparin OR tinzaparin)) OR (TITLE-ABS-KEY (abciximab OR albolabrin OR arginylglycylaspartylserine OR bitistatin OR carafiban OR contortrostatin OR disintegrin OR echistatin OR elarofibanor AND eptifibatide OR fradafiban OR gantofiban OR kistrin OR lamifiban OR lefradafiban OR lotrafiban OR cyclohexylalaninamide OR orbofiban OR roxifiban OR sibrafiban OR tadocizumab OR tirofiban OR triflavin OR trigramin OR xemilofiban OR zalunfiban OR vorapaxar)))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#8	#1 AND #2 AND #7
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
#6	TS=(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar)
#5	TS=(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistatin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavatadine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarol or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin or idraparin or nadroparin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin)
#4	TS=(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluidione or ghilanten or glycerophosphoinositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapsel or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulatate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or bufloxedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamcogrel or pamcogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafagrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfipyrazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniil or triflusal or trombodipine)
#3	(TS=(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT)) OR TS=((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) NEAR/1 (inhibit* or antagonist* or block*))
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	TS=(Dengue or DENV) or TS=((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever)

ABRAMEDE clinical practice guidelines for the management of dengue in adult emergency department patients

Diretrizes clínicas da ABRAMEDE para o manejo de dengue em pacientes adultos na emergência

LUCAS OLIVEIRA JUNQUEIRA E SILVA¹, RAFAEL VON HELLMANN², IAN WARD ABDALLA MAIA³, RODRIGO ANTONIO BRANDÃO NETO⁴, DANIEL UJAKOW CORREA SCHUBERT⁵, JÚLIO MARCHINI⁴, URI ADRIAN PRYNC FLATO⁶, PATRÍCIA LOPES GASPAR⁷, ARIANE COESTER¹, MARIA CAMILA LUNARDI⁸, HAMILTON ROCHA⁹, VINICIUS ORTIGOSA NOGUEIRA¹⁰, KAILE DE ARAÚJO CUNHA¹¹, VITOR BENINCÁ¹², LUDHMILA ABRAHÃO HAJJAR⁴, JULIO CÉSAR GARCIA ALENCAR¹³, HÉLIO PENNA GUIMARÃES⁴

¹ Serviço de Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

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

³ Departamento de Medicina de Emergência, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, United States.

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

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

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

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

⁸ Hospital São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

⁹ Departamento de Medicina Intensiva, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

¹⁰ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, RO, Brazil.

¹¹ Hospital UDI Rede D'Or, São Luís, MA, Brazil.

¹² Hospital Materno Infantil Santa Catarina, Criciúma, SC, Brazil.

¹³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Bauru, Bauru, SP, Brazil.

ABSTRACT

In Brazil, dengue is the most significant arbovirus disease and one of the main reasons for visits in Emergency Departments. In 2024, the country has been facing a record number of cases, exacerbating the Emergency Departments overcrowding. Given the severe epidemic, it is crucial to improve clinical management to prevent the progression to severe forms of the disease and reduce mortality. This clinical guideline is dedicated to the management of adult patients with suspected or confirmed dengue in the emergency setting, whether in hospital Emergency Departments or urgent care units. The preparation of this guideline took place between February, March, and April 2024, by a panel of 17 experts. The GRADE methodology was adopted, which involves a process including: the development of systematic reviews for prioritized questions; the assessment of the certainty of evidence; and the formulation of recommendations using the GRADE evidence-to-decision framework. The GRADE-ADOLOPMENT methodology was also used to adopt and/or adapt systematic reviews and recommendations from other applicable guidelines. Ten clinical questions were prioritized and answered, generating recommendations with varying strength and levels of evidence. This is the first guideline from *Associação Brasileira de Medicina de Emergência* that employs the GRADE methodology to provide clear and evidence-based answers to the questions considered most critical by emergency physicians in the management of adult patients with dengue in emergency settings.

Keywords: Dengue; Epidemics; Guidelines as topic; Emergencies; Emergency medical services

Received: 23 April, 2024 • **Accepted:** 24 April, 2024

Corresponding author:

Lucas Oliveira Junqueira e Silva
 E-mail: lojesilva@gmail.com

Source of financing: none.

Conflict of interest: none.

How to cite: Silva LO, von Hellmann R, Maia IW, Brandão Neto RA, Schubert DU, Marchini J, et al. ABRAMEDE clinical practice guidelines for the management of dengue in adult emergency department patients. JBMEDE. 2024;4(1):e24018.

Lucas Oliveira Junqueira e Silva: [0000-0001-5388-9163](https://orcid.org/0000-0001-5388-9163); <http://lattes.cnpq.br/6613982799850458>; Rafael von Hellmann: [0000-0001-6098-7052](https://orcid.org/0000-0001-6098-7052); Ian Ward A. Maia: [0000-0002-6125-7913](https://orcid.org/0000-0002-6125-7913); <http://lattes.cnpq.br/4486374325940735>; Rodrigo Antonio Brandão Neto: [0000-0001-7623-7643](https://orcid.org/0000-0001-7623-7643); <http://lattes.cnpq.br/2091839221762352>; Daniel Ujakow Correa Schubert: [0000-0001-7261-3111](https://orcid.org/0000-0001-7261-3111); <http://lattes.cnpq.br/7280935313654493>; Júlio Marchini: [0000-0002-2279-1945](https://orcid.org/0000-0002-2279-1945); <http://lattes.cnpq.br/1583478095934411>; Uri Adrian Prync Flato: [0000-0002-8381-8830](https://orcid.org/0000-0002-8381-8830); <http://lattes.cnpq.br/938735490087865>; Patrícia Lopes Gaspar: [0000-0003-4602-430X](https://orcid.org/0000-0003-4602-430X); <http://lattes.cnpq.br/3227286632826164>; Ariane Coester: [0009-0001-4565-3430](https://orcid.org/0009-0001-4565-3430); <http://lattes.cnpq.br/4635206671303916>; Maria Camila Lunardi: [0009-0001-3090-9261](https://orcid.org/0009-0001-3090-9261); <http://lattes.cnpq.br/4210232016561425>; Hamilton Rocha: [0000-0001-7283-4387](https://orcid.org/0000-0001-7283-4387); Vinicius Ortigosa Nogueira: [0000-0002-1852-1766](https://orcid.org/0000-0002-1852-1766); <http://lattes.cnpq.br/0032238029834729>; Kaile de Araújo Cunha: [0000-0003-4501-4708](https://orcid.org/0000-0003-4501-4708); <http://lattes.cnpq.br/6776641920872162>; Vitor Benincá: [0000-0002-6487-1433](https://orcid.org/0000-0002-6487-1433); <http://lattes.cnpq.br/7435511215836212>; Ludhmila Abrahão Hajjar: [0000-0001-5645-2055](https://orcid.org/0000-0001-5645-2055); <http://lattes.cnpq.br/5495055834774817>; Julio César Garcia Alencar: [0000-0001-5859-6060](https://orcid.org/0000-0001-5859-6060); <http://lattes.cnpq.br/4022659666505338>; Hélio Penna Guimarães: [0000-0001-5523-1015](https://orcid.org/0000-0001-5523-1015); <http://lattes.cnpq.br/9305680165407415>

DOI: 10.54143/jbmed.v4i2.199

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



RESUMO

No Brasil, a dengue é a arbovirose mais significativa e um dos principais motivos de consultas em Departamentos de Emergência. 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 Departamentos de Emergência hospitalares ou unidades de pronto atendimento. A elaboração desta diretriz ocorreu entre fevereiro, março e abril de 2024, por um painel de 17 especialistas. Adotou-se a metodologia GRADE, que segue um processo envolvendo: o desenvolvimento de revisões sistemáticas para as questões priorizadas; a avaliação da certeza das evidências; a formulação de recomendações utilizando o *framework* GRADE *evidence-to-decision*. A metodologia GRADE-ADOLOPMENT também foi utilizada para adotar e/ou adaptar revisões sistemáticas e recomendações de outras diretrizes aplicáveis. Dez perguntas clínicas foram priorizadas e respondidas, sendo geradas recomendações com força e nível de evidência variados. Esta é a primeira diretriz da Associação Brasileira de Medicina de Emergência 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.

Descritores: Dengue; Epidemias; Guias como assunto; Emergências; Serviços médicos de emergência

INTRODUCTION

Dengue is an acute febrile, systemic, and dynamic disease, endemic in various parts of the world, including Brazil, where cases are recorded throughout the year, with seasonal peaks in the hottest and rainiest periods. Caused by one of the four serotypes of the dengue virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, and DENV-4), belonging to the Flavivirus genus, the disease is transmitted mainly by female mosquitoes of the *Aedes aegypti* species. This vector is also responsible for the transmission of other arboviruses, such as Zika, Chikungunya, and Yellow Fever.¹⁻³

Dengue virus infection can manifest clinically in various ways, ranging from oligosymptomatic forms to severe conditions in the form of shock syndrome, a potentially fatal condition.⁴ Viral diversity, together with host and vector factors, influences the risk of infection, the development of the disease, and its severity. The existence of temporary cross-protection between the four DENV serotypes diminishes and disappears in the months following infection, exposing individuals in endemic areas to the risk of reinfection by any of the serotypes.¹⁻³

In Brazil, dengue is of significant epidemiological importance, as evidenced by the Ministry of Health's arbovirus monitoring data. In 2023, 1,658,814 probable dengue cases were recorded, which increased dramatically in 2024, reaching 2,321,050 cases by the 12th epidemiological week.⁵

The country saw a record peak in mortality due to dengue in 2023, with 1,094 deaths, a figure that continues to be alarming in 2024, with 831 deaths recorded by the end of March alone. This trend of cyclical outbreaks, with occurrences every 3 to 5 years, and the recent increase in death records highlight the seriousness of the epidemiological situation.

The leading causes of death from dengue, according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), include non-recognition of the disease, prolonged unidentified shock, occult hemorrhage, volume overload, liver failure, and nosocomial infections.⁶ In addition, analyzing comorbidities in critically ill patients who die reveals the presence of conditions such as cardiovascular disease, diabetes, hypertension, use of antiplatelet drugs, and pregnancy-related complications, as well as coexisting bacterial infections and other diseases, indicating the complexity of managing these patients.

Among the causes of death, failure to recognise the disease and prolonged unrecognized shock emerge as one of the most critical factors, underlining the importance of early diagnosis and appropriate management, primarily through volume replacement, a fundamental pillar in dengue treatment. This reality emphasizes the crucial need for emergency physicians to identify and intervene

immediately, establishing the importance of this guideline elaborated by the Brazilian Association of Emergency Medicine (ABRAMEDE) for managing adult dengue patients in emergency settings.

SCOPE AND PURPOSE OF THE GUIDELINE

The target audience for this guideline includes health professionals responsible for the assessment and management of adult patients (aged ≥ 18 years) treated in emergency care units (UPAs, Portuguese acronym from *Unidades de Pronto Atendimento*) or hospital Emergency Departments (EDs) who present with suspected or confirmed acute dengue virus infection. Although there are recommendations from the Ministry of Health,⁴ ABRAMEDE believes there is a need to generate more specific, evidence-based recommendations focused on filling the gaps in the care of these patients in the ED. With this in mind, ABRAMEDE's Clinical Practice Guidelines Committee put together a working group to collect and analyze existing evidence on the management of adult dengue patients in the ED, following GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation),⁷ a methodology recommended by the World Health Organisation (WHO) for creating clinical practice guidelines.

METHODOLOGY

Group composition

The team responsible for the guideline was made up of 16 clinicians (3 women [18.8% of total], 14 board-certified in Emergency Medicine [87.5% of total]) from different regions of Brazil (South, Southeast, North, and Northeast). Four members had experience in systematic reviews; one was a methodologist trained in the GRADE method. All group members received specific guidance on the guideline development process and participated in at least one of the panel meetings or contributed to the document drafting process.

INTERACTIONS AND PROCESSES

This guideline was developed between February, March, and April 2024 in response to the urgency

of an epidemic and the need to develop an applicable guideline quickly. To create the recommendations, the GRADE methodology was adopted, which follows a step-by-step process involving (1) developing or identifying recent systematic reviews for the prioritized questions, (2) assessing the certainty of the evidence, (3) formulating recommendations using the GRADE evidence-to-decision (EtD) framework, which considers ten main domains: importance of the problem, beneficial and harmful effects, quality of the evidence, stakeholder values, balance between beneficial and harmful effects, resources, equity, acceptability and feasibility. Given this context, the methodologists organized two main meetings, focusing on discussing the crucial aspects of the GRADE EtD framework.⁸

Declaration and handling of conflicts of interest

All panel participants declared their conflicts of interest using a form standardized by ABRAMEDE's Clinical Practice Guidelines Committee. Details of this form are available in Appendix 1.

DEFINITIONS OF THE POPULATION OF INTEREST

The population of interest includes patients seen in emergency settings, whether UPAs or hospital EDs, who present with suspected or confirmed dengue. The terminology adopted is based on the 2009 WHO classification, distinguishing dengue into 'without warning signs,' 'with warning signs,' and 'severe dengue'.⁹ In addition, as the population of interest in the questions mentions 'suspected or confirmed cases of dengue,' these definitions were used according to the 2024 document published by the Brazilian Ministry of Health.⁴

- **Suspected dengue case:** An individual living in or who has traveled to endemic areas, presenting with fever for 2 to 7 days and two or more of the following manifestations: nausea, vomiting, rash, myalgias, arthralgias,

headache, retro-orbital pain, petechiae, positive tourniquet test and/or leucopenia.

- **Suspected dengue case with warning signs:** Dengue case in the defervescence phase of the fever that exhibits one or more of the following signs: severe abdominal pain, persistent vomiting, fluid accumulation (ascites, pleural effusion, pericardial effusion), postural hypotension/lipothymia, significant hepatomegaly, mucosal bleeding, lethargy/irritability and/or progressive increase in haematocrit.
- **Suspected severe dengue case:** Dengue presenting with shock or respiratory distress due to severe plasma leakage, severe bleeding according to medical assessment, or severe organ impairment.
- **Confirmed dengue case:** Suspected cases can be confirmed by laboratory criteria (detection of NS1 protein, viral isolation, RT-PCR, detection of IgM ELISA, or increased antibody titers in PRNT/IH) or by clinical-epidemiological criteria, especially in scenarios of inconclusive laboratory results or impossibility of specific confirmation.

Given the similarity between dengue (DENV) and Zika (ZIKV) viruses, the possibility of cross-reaction in serological tests should be considered, which may result in an inconclusive laboratory diagnosis. In cases where specific laboratory confirmation is not possible, confirmation can be made by epidemiological link with a laboratory-confirmed case after assessing the spatial distribution of cases.

SELECTION OF PRIORITIZED QUESTIONS

During the initial phase of the guideline, all the panel members and other members of the ABRAMEDE board had the opportunity to suggest questions to be addressed according to the PICO format (population, intervention, comparison, outcomes). The focus was on addressing questions pertinent to clinicians who treat patients with suspected or confirmed dengue in emergency settings, whether in UPAs or hospital EDs.

An important consideration for the panel was the feasibility of the guidelines for emergency physicians and patients in different practice settings. The group chose to limit the number of questions to 10 (ten), taking into account the time and resources available to create a guideline following the GRADE methodology. The existence of a recent guideline from the Pan American Health Organisation (PAHO) and the WHO,¹⁰ which allowed the GRADE ADOLOPMENT process to be applied, also facilitated the inclusion of 10 questions since 7 of them already had systematic reviews available for use in this guideline.

SELECTION OF OUTCOMES OF INTEREST

For the questions related to risk stratification and prognosis, the main outcome selected was the incidence of severe dengue. Concerning questions about therapies, the main outcome of interest was mortality. Still, other outcomes were also considered, such as the incidence of shock, volume overload, bleeding, and adverse events, varying according to the specificity of each question addressed.

EVIDENCE SYNTHESIS, QUALITY ASSESSMENT, AND DEVELOPMENT OF RECOMMENDATIONS

Of the ten questions prioritized by the panel, seven already had associated systematic reviews published alongside the 2022 WHO/PAHO guideline.¹⁰ The synthesis of evidence from these reviews was adopted to inform the panel on these specific questions.

For the remaining three questions, which addressed the use of bedside ultrasound, vasoactive drugs, and reversal agents in managing dengue haemorrhagic shock, a detailed literature search was conducted with the help of a Mayo Clinic medical librarian with expertise in systematic reviews. The searches were conducted in February 2024 on ClinicalTrials.gov (since 2000), Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials (since 1991), Ovid Embase (since 1974), Ovid

Medline (since 1946, including preprints, in-process and other non-indexed citations), SciELO Citation Index (since 2002), Scopus (since 1788), Web of Science Core Collection (since 1975 for Science Citation Index Expanded and since 2015 for Emerging Sources Citation Index) and the World Health Organisation's clinical trials registry ICTRP (since 2005).

Specific keywords (including terms related to the care of these patients in the particular emergency setting) were used according to each question at hand, and details of these searches are available in Appendix 2. This process ensured that the recommendations were drafted based on the best available evidence, prioritizing the applicability and relevance of the guidelines to clinical practice in emergency services.

After synthesizing the available evidence from the systematic reviews, the certainty of the evidence was assessed using the GRADE method. The GRADE method offers a transparent approach to evaluate the certainty of the evidence at the outcome level based on eight criteria: risk of bias (methodological flaws), inconsistency (heterogeneity between studies), indirectness (studies conducted in populations other than the initial intended population), imprecision (broad confidence intervals resulting from under-sized studies or studies with small samples), publication bias, magnitude of effect, dose-response effects and confounding bias. After this assessment, the certainty

of evidence is divided into 'very low,' 'low,' 'moderate,' or 'high'. (**Table 1**)

When the systematic reviews of the 2022 WHO/PAHO guideline were used, the GRADE certainty of evidence was maintained as originally established, being adapted only when necessary. For the 'de novo' systematic reviews carried out, the aforementioned logic was followed, ensuring that the assessment of the quality of the evidence was consistent and rigorous, allowing for a solid foundation for the guideline's recommendations.

Also, according to GRADE, recommendations can be strong or weak, in favor of or against a specific intervention (**Table 2**).

ADAPTATION PROCESS (GRADE-ADOLOPMENT)

For 7 of the ten priority questions, the GRADE ADOLOPMENT process¹² was used to adopt and/or adapt the recommendations from the WHO/PAHO guideline, using the existing systematic reviews.¹⁰ One of the reasons for this adaptation was the specific context of the WHO guideline, which was drawn up from a Latin American perspective, making it particularly applicable to Brazil. For the other three questions, 'de novo' systematic reviews were conducted, ensuring a comprehensive and up-to-date analysis of the literature. This procedure ensured that the recommendations were based on the best available evidence.

Table 1. Certainty of evidence according to the GRADE system¹¹

Certainty	Definition	Implications
High	There is strong confidence that the actual effect is close to that estimated.	It is unlikely that additional work will change the confidence in the effect estimate.
Moderate	There is moderate confidence in the estimated effect.	Future work could modify the confidence in the effect estimate and may even change the estimate.
Low	Confidence in the effect is limited.	Future work will probably significantly impact our confidence in the effect estimate.
Very low	Confidence in the effect estimate is very limited. There is a significant degree of uncertainty in the findings.	Any estimate of the effect is uncertain.

Table 2. Strength of recommendation according to the GRADE system and its implications for the different target groups¹¹

Target groups	“Strong” recommendation	“Weak” recommendation
Managers/ administrators	The recommendation should be adopted as a health policy in most situations.	Substantial debate and stakeholder involvement are needed.
Professionals	The majority of individuals would like the intervention to be indicated, and only a small number would not accept this recommendation.	A large proportion of individuals would like the intervention to be indicated; however, some individuals would not accept this recommendation.
Patients	Most patients should receive the recommended intervention.	The professional must recognise that different choices will be appropriate for each patient to define a decision consistent with their values and preferences.

In drawing up this guideline, the panel paid special attention to the reality of Brazilian emergency services, seeking to ensure the relevance and applicability of the recommendations in the national context. This approach sought to adapt the most effective international practices and ensure their effective implementation in Brazil, taking into account local particularities and the availability of resources. The focus on the WHO/PAHO guideline, which was already geared towards the Latin American reality, made it easier to adapt the recommendations to meet Brazil’s specific needs.

USE OF INDIRECT EVIDENCE

The GRADE methodology allows for the use of indirect evidence.¹³ Given the lack of specific GRADE recommendations to define ‘indirect evidence’ or distinguish it from ‘direct evidence’, we opted to follow the Society for Academic Emergency Medicine (SAEM) definition used in the GRACE guidelines (Guidelines for Reasonable and Appropriate Care in the Emergency Department). ‘Direct evidence’ would be that which corresponds to each element of the PICO question specific to dengue management. If any element of the published research differed from the PICO question, that study would be considered ‘indirect evidence’.

Table 3. Process of adopting and/or adapting recommendations according to the GRADE¹² system

GRADE-ADOLOPMENT Step-by-Step
1. Topics are identified by evaluating existing credible guidelines or evidence syntheses before or after prioritization by a working group involving relevant stakeholders.
2. Clinical questions are prioritized based on local needs and priorities.
3. Existing guidelines are identified through literature searches and other means (or suggested by an entity requiring guidelines, such as a ministry) - they should be relevant, credible, recent, ideally based on GRADE.
4. Recommendations that correspond to the prioritized questions are sought within a guideline.
5. Does a corresponding recommendation exist or not?
6. Identify whether existing systematic reviews need to be updated, e.g., out of date, incomplete, or other outcomes.
7. Does the source guideline have a completed evidence-to-decision framework?
8. If not, one should be developed based on existing information that explains the justification for the recommendation (which should be there if it is considered credible).
9. If evidence-to-decision frameworks are available, the assessments should be reviewed and agreed or disagreed with, indicating reasons for disagreement (e.g. new evidence).
10. An adopted recommendation is developed based on the evaluations of the evidence-to-decision framework.
11. Will the recommendation be similar to the original recommendation?
12. Adopt: the recommendation is the same as the original recommendation.
13. Adapt: the recommendation has been altered to suit the context.
15. Following the above, a new recommendation has been developed.

Question 1

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, should point-of-care ultrasound (POCUS) be used to help identify patients with warning signs? If so, which findings have prognostic value?

Recommendations

1. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, ABRAMEDE suggests the use of POCUS to help identify patients with warning signs.

Reak recommendation; certainty of evidence: very low

Relevant considerations:

- POCUS should be performed by a trained clinician.
- Findings with prognostic value and suggestive of capillary leakage include the presence of cavitory effusion (ascites, pleural effusion, and pericardial effusion) and gallbladder wall thickening (usually > 3 mm). These findings are more commonly present in the disease's critical phase (defervescence) and represent a possible capillary extravasation.
- In patients without high-risk clinical findings detected by history/physical examination and without special conditions, ABRAMEDE does not consider bedside ultrasound mandatory, especially if performing this test would unnecessarily prolong the length of stay in the ED.

Summary of evidence

The systematic review for this guideline found 75 articles, 30 of which were assessed in full text to verify the eligibility criteria by two independent reviewers. Of these 30, 16 were excluded, 9 of which were exclusively in the pediatric population.¹⁴⁻²² More details on the relevance of indirect evidence from the pediatric population are mentioned later in the text. Other reasons for excluding articles were conference abstracts, Chinese language, study protocols, and non-original studies (e.g., other reviews). After the review, 14 studies

evaluating the use of ultrasound in adult patients with suspected or confirmed dengue fever were included. The average age of the patients included in the studies ranged from 21.5 to 49 years, and the countries involved included Pakistan²³⁻²⁵, Brazil²⁶, Malaysia^{27,28}, Indonesia²⁹, Sri Lanka³⁰, Mexico³¹, India³²⁻³⁴ and Taiwan.³⁵

Of these 14 included studies, only 7 (50%) specifically mentioned that ED patients had been included.^{26-28,31,32,34,35} The population of these studies was quite heterogeneous regarding inclusion criteria, ranging from patients with confirmed dengue without warning signs to exclusively hospitalized patients classified as dengue hemorrhagic fever in the old WHO classification. This population heterogeneity precluded any kind of meta-analysis or pooling of the data.

The most studied sonographic findings were gallbladder thickness, ascites, pleural effusion, and pericardial effusion. Among the educational competencies defined by the American College of Emergency Physicians (ACEP)³⁶, the evaluation of gallbladder wall thickening, especially in the context of cholecystitis, the detection of ascites, pleural effusion and pericardial effusion are part of the basic fundamentals of POCUS performed by the emergency physician. In addition, previous systematic reviews have shown that POCUS performed by a trained operator has good sensitivity and specificity for detecting these findings.³⁷⁻³⁹ The key question, however, is whether these findings actually have an impact on the likelihood of a patient with suspected or confirmed dengue fever developing into the severe form of the disease, and this was the focus of the review to answer the guideline's question. It is worth remembering that many of the studies reported the sensitivity of these findings among patients with dengue hemorrhagic fever based on the old WHO classification. This type of analysis suffers from an inherent incorporation bias since the very definition of dengue hemorrhagic fever includes the presence of capillary extravasation.

Evaluation of gallbladder wall thickening has been the most studied ultrasound finding. Most

studies used a cut-off point of 3 mm to define the wall as thickened.^{23-25,27,29} One study used the definition of acute acalculous cholecystitis defined by Huffman,⁴⁰ considering a cut-off point greater than 3.5-4 mm.²⁶ No study evaluated the “eyeballing” method, i.e. assessing wall thickness without numerically quantifying it. One study assessed the presence of perivascular fluid but did not report the values in patients with severe dengue.²³ In the studies in which it was possible to reconstruct a 2x2 table and calculate the sensitivity, specificity and likelihood ratios of these findings for the diagnosis of severe dengue, the sensitivity ranged from 9.09% to 100%, the specificity from 13.16% to 78.17%, the positive likelihood ratio from 0.42 to 2.97 and the negative likelihood ratio from 0 to 1.16.

Only four studies reported sufficient data to calculate the ability of the presence of ascites to increase or decrease the likelihood of severe dengue.^{23,24,26,29} The positive likelihood ratio ranged from 0.59 to 4.47 (one study reported a specificity of 100% and could not be calculated), while the negative likelihood ratio ranged from zero to 1.64.

Four studies assessed the presence of pleural effusion.^{23,24,26,29} The sensitivity of pleural effusion to diagnose severe dengue ranged from 9.09% to 100%, while the specificity ranged from 21.05% to 100%. The positive likelihood ratio ranged from 1 to 1.41, while the negative likelihood ratio ranged from 0 to 1.00.

The assessment of the presence of pericardial effusion was analyzed by two studies.^{23,28} One study reported 0 cases of pericardial effusion while the other reported a small number, with a sensitivity of 66.67% and specificity of 92.11% for severe dengue.

One study assessed increased pancreatic size in patients with severe dengue; however, the definition of increased pancreatic size was not described in the study. Assessing pancreatic size is not one of the core competencies of POCUS according to ACEP.³⁶

Hepatomegaly was assessed in two studies,^{23,26} in one of which there was no definition

of what hepatomegaly was²³ and in the other²⁶ hepatomegaly was defined as the right lobe with a longitudinal diameter from the mid hemiclavicular line to the right portal vein >15cm and the left lobe with a longitudinal diameter from the midline >10cm. The assessment of hepatomegaly is also not part of the core competencies determined by ACEP³⁶.

Lakshman et al. sought to assess cardiac dysfunction in dengue patients. In this study, cardiac dysfunction was defined if, by the Simpson method, the ejection fraction was less than 50%.³² Bedside ultrasound had a sensitivity of 28.57% and a specificity of 86.5% for severe dengue. The assessment of cardiac dysfunction by the Simpson method is not part of the core competencies determined by ACEP.³⁶

No studies were identified that correlated the presence of B lines on lung ultrasound with severe dengue.

It is worth noting that one of the studies set out to analyze patients with extravasation syndrome exclusively identified by bedside ultrasound and its progression to severe dengue.²⁸ Chai et al. classified this group as “subclinical” plasma extravasation (i.e. without high-risk elements in the history/physical examination but with some ultrasound findings suggestive of extravasation) and compared this group with those without plasma extravasation on ultrasound. Patients with subclinical extravasation had a higher incidence of progression to dengue with warning signs and severe dengue than those without ultrasound signs of extravasation. This study corroborates the data found in another study,²⁹ in which 35% of patients who had ascites or pleural effusion at recruitment developed dengue shock syndrome, while 10% of those who did not have extravasation detected by ultrasound developed shock. Although these data suggest that these patients are at greater risk of clinical deterioration, Khurram et al. found no difference in mortality between patients who had ultrasound extravasation and those who did not have ultrasound extravasation.²⁴

Regarding the quality of the studies evaluated, the certainty of evidence was considered very low, mainly due to the high risk of bias, inconsistency and imprecision (small samples). Specifically, all the studies were considered to be at high risk of bias according to QUADAS-2,⁴¹ a specific risk of bias tool for systematic reviews that evaluates the domains of patient selection, index test, reference standard and flow/time. No study used a consecutive or random sample of the target population, and many excluded patients inappropriately, probably introducing significant selection bias (for example, most studies included patients who were already hospitalized for other reasons; these patients already had some high-risk factor in the history and/or physical examination), most did not detail who the operator was and their level of training. Only three studies specifically reported that the operator was not a radiologist.^{28,29,32} The timing of the ultrasound was also significantly heterogeneous between the studies, which may have introduced an important bias, given that the sensitivity of ultrasound for detecting capillary extravasation can vary throughout the course of the disease (lower in the acute phase, higher during the critical phase). In addition, several of these studies describe the need to fast in order to carry out the test, which is impractical for patients in emergency situations.

With regard to indirect evidence, specifically in the pediatric population, it is worth highlighting the study by Gleeson et al.¹⁶ This study investigated the potential of bedside ultrasound performed by emergency clinicians to predict the clinical deterioration of children with suspected dengue being seen in an emergency unit in the first few days of illness (average of 3.6 days). Patients who were discharged after a clinician's assessment and had an enlarged gallbladder (> 3 mm) had a higher risk of returning for care than those without a thickened wall (67% vs 17%; odds ratio [OR] 11.1, 95% CI 3.4 to 36.6). Other findings, such as ascites, pleural effusion and pericardial effusion, were less common and were not associated with a higher risk of returning. Another finding reported in a very small

number of patients was the presence of B-lines, also without an association in relation to returning to the ED. However, when the authors considered any finding on ultrasound, patients with any abnormality on ultrasound were more likely to be admitted (62.2% versus 19.5%).¹⁶

Benefits

The use of POCUS seems to help in identifying warning signs and can help stratify the risk of these patients. This test, when carried out by a trained operator, has greater sensitivity than physical examination in identifying cavitory effusions, which improves the emergency physician's ability to risk stratify these patients. In addition to cavitory effusions, gallbladder thickening seems to be associated with an increased risk of developing severe forms, but it is not clear from the literature whether this would be a finding that would change management independently of other clinical findings. Although ultrasound is useful in identifying ascites, pleural effusion, pericardial effusion and gallbladder thickening, it is not clear that performing it systematically in all adult patients with suspected or confirmed dengue does have an impact on clinical outcomes. Only one study has evaluated the impact of the "subclinical" syndrome of capillary leakage (i.e. negative history and clinical examination but presence of suggestive findings on ultrasound) and showed an association with a higher risk of clinical deterioration; however, this was a very small study with many methodological limitations.²⁸ This fragility of the evidence is corroborated by the study by Khurram et al., which found no difference in mortality between patients who had ultrasound leakage and those who did not have ultrasound leakage.²⁴

Harms and burden

POCUS is not a widely available resource in all EDs, which could lead to an increase in the number of formal tests performed by a radiologist, potentially increasing the ED length of stay without offering a clear benefit. In addition, there

is the possibility of identifying incidental findings that are not related to the condition in question, which can complicate diagnosis and patient management.

Another important aspect is the fact that ultrasound is a test that depends significantly on the skill of the operator. Considering that the majority of clinicians working in EDs in Brazil have no formal training in Emergency Medicine and that a large proportion of these professionals have no specific training in bedside ultrasound, implementing this recommendation can be challenging.

Decision criteria and additional considerations

Although the evidence for the systematic use of POCUS for all adult patients with suspected or confirmed dengue fever in the ED is weak, the panel considered that this test can aid in the risk stratification of these patients provided it is performed by a trained clinician and does not prolong the length of stay in the ED unnecessarily. Current evidence shows that there is a significant knowledge gap,⁴² but also that this gap can be filled with training.⁴³ Several questions about training need to be addressed. Who will provide it? At what level(s) of trainees' experience should training take place? Will medical schools, residency programs in Emergency Medicine or accreditation organizations adopt it? How much will it cost, and who will pay for it? These questions have yet to be fully defined.

Equity in healthcare provision

As training issues are resolved and more devices are present in Brazil's EDs, performing ultrasound at the bedside could improve equity for patients with this and other diseases. This way, emergency physicians will be able to risk stratify more accurately. In addition, with the use of a bedside examination, especially with handheld devices, the prospect is that the time it takes to provide care will decrease and help in decision-making, improving the flow of patient care in the ED.

Conclusions and future research needs

Although the evidence is not robust for the systematic use of POCUS in these patients, its high sensitivity in identifying findings considered prognostic (e.g. cavitory effusions) seems to justify a recommendation for its use in the ED. It is unclear whether these findings actually increase the likelihood of severe dengue once they are found, and more studies on the use of ultrasound in adult patients, especially at the beginning of the illness, need to be carried out. In order to implement the use of POCUS in these patients, Brazilian authors recently proposed the E-FASD (Extended Focused Assessment Sonography in Dengue) protocol with the systematic performance of pulmonary, cardiac and abdominal windows (including evaluation of the gallbladder).⁴⁴

Question 2

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, what basic clinical findings and laboratory tests should be used to identify high-risk patients (i.e. at risk of progressing to severe disease)?

Recommendations

2a. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, ABRAMEDE recommends that all of the following clinical findings should be actively sought to identify high-risk patients:

Strong recommendation; level of evidence: low to high depending on the prognostic factor assessed

- Signs of shock (altered mental status, cold and poorly perfused extremities, increased capillary refill time, increased shock index, tachycardia, hypotension, low pulse pressure and oliguria).
- Respiratory failure.
- Abdominal pain that is progressively worse until it becomes continuous or of strong intensity despite simple analgesia.
- Persistent vomiting (3 or more episodes in 1 hour or four episodes in 6 hours).

- Sudden onset hepatomegaly, whether identified clinically (> 2 cm below the costal margin) or by POCUS.
- Fluid accumulation (ascites, pleural effusion and/or pericardial effusion), whether identified clinically or by POCUS.
- Mucosal bleeding, including gingivorrhagia, epistaxis, vaginal bleeding not associated with menstruation and hematuria.
 - ✓ Relevant considerations: the panel considered that the routine use of the tourniquet test to look for induced skin bleeding is not considered mandatory in the initial assessment of these patients.

2b. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, the recommendations for additional tests vary according to the clinical situation.

- In patients with one or more high-risk clinical findings or with special conditions, ABRAMEDE recommends that a hematocrit be requested during their stay in the ED.

Strong recommendation; level of evidence: high

- Relevant considerations: “special conditions” include extremes of age (< 2 years and > 75 years), pregnant women and/or the presence of comorbidities (uncontrolled hypertension or other serious cardiovascular diseases, uncontrolled diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, obesity, chronic hematological diseases, chronic kidney disease, liver diseases and immunosuppression for any cause).
- In patients with one or more high-risk clinical findings or with special conditions, ABRAMEDE suggests performing a complete blood count with platelets, coagulogram, transaminases, serum albumin and renal function to help stratify risk.

Weak recommendation; level of evidence: low to high depending on the prognostic factor assessed

- In patients without any high-risk clinical findings, without special conditions and with medical-social conditions for brief or immediate hospital discharge, ABRAMEDE suggests not performing additional tests during their stay in the ED.

Weak recommendation; level of evidence: very low).

Summary of evidence

The systematic review carried out by PAHO/WHO analyzed 217 studies involving 237,191 patients diagnosed with dengue, with the aim of investigating the association between various prognostic factors and the development of severe forms of the disease.¹⁰ From this review, it was identified that 21 factors had predictive potential. Among these, 12 factors had a moderate to high level of evidence, including low pulse pressure, hypotension, abdominal pain, mental confusion, mucous membrane bleeding, fluid accumulation, respiratory difficulty, liver enlargement, low platelet count, elevated transaminases, increased hematocrit and vomiting. As for the other factors, the certainty of evidence was low, covering acute renal failure, delayed capillary refill time, pregnancy, microscopic hematuria, coagulopathies, enlarged spleen, high fever, positive loop test and diarrhea. The PAHO/WHO guideline considered that only the 12 prognostic factors with a moderate to high certainty of evidence would result in important benefits if they were actively pursued. However, the ABRAMEDE panel considered that other variables associated with worse outcomes should also be considered as high-risk findings, even if the level of evidence is lower. For example, prolonged capillary refill time is a sign of shock that has been widely validated in the literature, although most of the studies are not on dengue patients⁴⁵. In addition, the panel considered that the prognostic factors should be named “high-risk variables” (a term widely used in Emergency Medicine literature to identify patients at high risk of unfavorable

short-term evolution). These variables are separated into “clinical findings”, which should be identified in the initial assessment of any patient seen in the ED with suspected or confirmed dengue, and “additional tests”, which should only be used in patients who have any high-risk clinical findings and/or special clinical conditions in the initial assessment.

The panel considered that the tourniquet test is not mandatory in the initial assessment of these patients, taking into account that the effect estimate found in the systematic review showed a weak association with progression to severe dengue, including a confidence interval crossing unity (i.e. without a statistically significant difference between those who had a positive tourniquet test and those with a negative tourniquet test). In addition, making this assessment mandatory could unnecessarily prolong the length of stay in the ED. Even so, even if this were done, patients with skin bleeding (petechiae or positive test [if this test is done]) who have normal exams and do not develop high-risk clinical findings during hospital observation would not need to be admitted.

Of the findings considered high risk by ABRAMEDE, the strength of the association with the odds of progressing to severe dengue is expressed as an odds ratio with the confidence interval in **Table 4**.

Benefits

Although there are no studies that directly evaluate the impact of using different prognostic factors on clinical outcomes, the panel recognised the benefits of improving the ability to identify high-risk patients. This identification can be carried out without the need for complex tests based solely on history and physical examination. In places with access to bedside ultrasound and with competent operators, this tool could be added to the traditional clinical examination in an attempt to identify high-risk findings, but it is not considered mandatory in the initial screening of these patients. There are interventions available that can

considerably improve the prognosis of these patients (e.g. parenteral hydration). Additionally, the identification of these high-risk variables through clinical history and physical examination allows the emergency physician to make more informed decisions about patient management, including options such as hospitalization, observation for a short period, and discharge with an indication of a short return, among other hospital disposition strategies.

Harms and burden

Clinical history and physical examination are fundamental components of medical assessment, which, in general, cause no harm to the patient, and represent a safe and non-invasive approach to identifying high-risk clinical findings. However, for patients who present with these findings and who consequently require laboratory tests, ultrasound or radiography, there may be minimal discomfort associated with these procedures. In addition, such tests can reveal incidental findings that are unrelated to the initially suspected clinical picture, which can introduce additional complexity to the diagnosis and decision-making and, in some cases, can confuse patient management.

Decision criteria and additional considerations

The panel emphasizes the importance of clearly distinguishing the active search for high-risk clinical findings, which do not require complex tests and can be identified through history and physical examination in any ED, from basic additional tests. This distinction is intended to avoid over-indication of these tests by emergency physicians and other professionals who will be using this guideline. In addition, the panel recognises the relevance of identifying high-risk factors to assist in decision-making about the appropriate hospital disposition, whether for observation, hospitalization or discharge and in the implementation of early interventions, such as parenteral hydration.

Equity in healthcare provision

Most of the prognostic factors identified are easily applicable in any context since they are obtained through clinical history and physical examination, procedures that can be carried out in any location. Thus, there is unlikely to be a negative impact on equity. However, ABRAMEDE stresses that additional tests should only be carried out on patients with any high-risk clinical findings. The inclusion of indicators such as a progressive increase in hematocrit, thrombocytopenia, an increase in transaminases and acute renal failure, which require specific laboratory tests, could reduce equity since not all emergency services have these tests available. Although bedside ultrasound is a non-invasive procedure with potential prognostic/predictive value, its availability is still limited in most emergency services in Brazil.

Conclusions and future research needs

It is essential to avoid over-indicating laboratory tests in patients who do not present high-risk clinical findings, with a view to both optimizing the use of resources and reducing unnecessary interventions. There is an urgent need for studies that clarify the most effective screening mechanisms in epidemic scenarios, with the aim of developing a score or stratification rules that have a high sensitivity for identifying patients in need of immediate attention. Despite the identification of risk factors associated with more serious illness, the lack of proof of the effectiveness of these criteria as a triage tool highlights a gap in knowledge that needs to be filled. In addition, it is important to consider that even though certain prognostic factors may indicate a greater risk, their absence does not guarantee patient safety since none are

Table 4. Prognostic factors and strength of association with severe dengue¹⁰

Prognostic factor	Effect estimate (OR, 95% CI)	Certainty of evidence
Clinical findings		
Altered mental status (33 studies, 76,881 patients)	5.23 (3.45-7.93)	High
Bleeding (59 studies, 18,469 patients)	5.21 (3.53-7.69)	High
Fluid accumulation (54 studies, 26,241 patients)	5.04 (3.56-7.14)	High
Difficulty breathing (12 studies, 25,771 patients)	3.93 (2.90-6.42)	High
Hepatomegaly (62 studies, 25,989 patients)	3.14 (2.38-4.15)	High
Abdominal pain (87 studies, 85,769 patients)	2.02 (1.74-2.35)	High
Mucosal bleeding (50 studies, 24,661 patients)	1.96 (1.47-2.69)	High
Vomiting (56 studies, 72,312 patients)	1.74 (1.48-2.05)	High
Low pulse pressure (6 studies, 5,096 patients)	7.12 (3.02-16.76)	Moderate
Hypotension (19 studies, 7,463 patients)	5.38 (3.31-8.75)	Moderate
Prolonged capillary refill time (3 studies, 210 patients)	4.96 (1.72-14.32)	Low
Pregnancy (1 study)	3.38 (2.10-5.42)	Low
Microscopic hematuria (3 studies, 1,831 patients)	3.12 (1.23-7.90)	Low
Positive tourniquet test (32 studies, 16,133 patients)	1.48 (0.99-2.20)	Low
Petechiae or ecchymoses (31 studies, 9,663 patients)	1.21 (0.96-1.52)	Low
Additional tests		
Increase in hematocrit (45 studies, 17,462 patients)	2.30 (1.74-3.05)	High
Thrombocytopenia (62 studies, 50,586 patients)	3.02 (2.45-3.73)	High
Elevated transaminases (39 studies, 18,579 patients)	2.55 (1.78-3.64)	High
Acute renal failure (8 studies, 4,348 patients)	6.73 (1.66-27.20)	Low

OR, odds ratio. CI, confidence interval.

sensitive enough to completely rule out the risk of deterioration. This observation highlights the importance of prudence when interpreting clinical data and managing patients.

Question 3

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, what clinical findings and basic tests (laboratory, bedside radiography and ultrasound) should be used to identify patients who require hospitalization?

Recommendations

3. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, ABRAMEDE suggests that the following criteria be used to define hospitalization:

Weak recommendation; level of evidence: low to high depending on the prognostic factor assessed

- Presence of 1 or more high-risk clinical findings.
- In patients who have undergone additional tests, the presence of findings that imply the need for parenteral hydration or other therapy that can only be carried out in the hospital. These findings include:
 - Increased hematocrit (defined as an increase in hematocrit equal to or greater than 20 per cent above the average for age, sex and population).⁴⁶
 - ✓ Presence of ascites, pleural effusion or pericardial effusion.
 - ✓ Significant thrombocytopenia (<50,000/uL).
 - ✓ Significant increase in transaminases (≥ 1000 /uL).
 - ✓ Acute renal failure (as defined by the KDIGO guidelines):⁴⁷
 - Increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL in 48 hours, or
 - Increase in serum creatinine by 1.5x baseline creatinine within the last seven days or
 - Diuresis < 0.5 ml/kg/h for 6 hours.

- Inability to maintain adequate oral hydration at home.

Relevant considerations:

- Considering the robust literature showing an association between prolonged ED length of stay and worse clinical outcomes, Once hospital admission has been decided, it should take place in ward beds or intensive care beds, minimizing the length of stay in the ED as much as possible.
- According to Federal Council of Medicine Resolution No. 2.077/2014, the maximum length of stay for patients in Urgent and Emergency Hospital Services in Brazil is up to 24 hours, after which they must be discharged, admitted or transferred⁴⁹
- In extreme situations of epidemics and hospital overcrowding, it is reasonable to use these criteria to select patients for out-of-hospital health units, such as hydration tents, provided that they have the structural and technical conditions to monitor and treat patients.^{50,51}

Summary of evidence

No studies were found on patients with suspected or confirmed dengue fever that evaluated the impact of using different variables or combinations of variables to select patients requiring hospitalization on clinically relevant outcomes.¹⁰ Therefore, the ABRAMEDE panel, like the WHO panel, considered it reasonable to use prognostic factors among the criteria for hospital admission, even though there is no robust evidence supporting this strategy. The strength of the association between prognostic factors and the risk of clinical deterioration was described in the previous question of this guideline (**Table 4**).

Benefits

The inclusion of high-risk clinical findings in the criteria for hospital admission reflects the understanding that such patients are likely to benefit from intravenous hydration and closer monitoring

to detect any clinical or laboratory deterioration. Generally, the presence of these findings indicates the onset of the critical phase of the disease or represents the very manifestation of this critical phase.

Harms and burden

Some patients identified with high-risk clinical findings may not progress to severe forms of dengue. In these cases, hospitalization can lead to harm related to the hospital environment itself, including unnecessary interventions, excessive collection of tests, adverse events related to health care, increased risk of infections, possibility of delirium and risk of falls (especially in older patients), among other problems.

Decision criteria and additional considerations

The inclusion of high-risk clinical findings and certain laboratory results that indicate the need for parenteral hydration or other hospital interventions as criteria for hospitalization is based on the premise that such indicators suggest a greater risk of clinical deterioration in the short term and, therefore, require monitoring in the hospital environment. However, it is crucial to take into account the possible scenarios that can arise, especially during epidemics, where this approach can result in overcrowding of EDs and hospitals. In view of this, it becomes reasonable to consider, in these circumstances, the management of patients with high-risk clinical findings but without signs of marked severity in less complex units, such as parenteral hydration tents with minimal monitoring. Some observational studies carried out in Rio de Janeiro describing hydration tents during epidemics show morbidity and mortality rates close to 0%.^{50,51} This strategy seeks to balance the need for adequate care with the optimisation of hospital care capacity, minimizing the risk of overcrowding and ensuring that resources are directed effectively.

In the spectrum of patients presenting with one or more high-risk clinical findings, certain variables are more obvious when making the decision

to admit them to the hospital, such as the presence of hypotension, increased capillary refill time and changes in mental status, all of which are indicative of shock. On the other hand, the decision to hospitalize patients who present with symptoms such as severe abdominal pain, vomiting and slight hemoconcentration detected in the blood count may not be so straightforward. However, it is recognised that these patients have a high risk of clinical deterioration if they do not receive parenteral hydration and follow-up in a hospital environment to monitor their progress.

Equity in healthcare provision

It is essential to recognise that most prognostic factors can be identified through clinical history and physical examination, methods that are accessible in any emergency care setting. This approach, which does not require material resources beyond the expertise of a qualified emergency physician, is a positive indication of equity, allowing the identification of patients who require hospitalization regardless of the context. However, the need for additional tests, such as blood tests or ultrasound, for decision-making in specific cases introduces a potential limitation to equity. The availability of these resources varies significantly between different places of care, which can, to some extent, reduce equity in access to healthcare. Emergency and urgent care services that do not have easy access to these tests may face additional challenges in the proper assessment and management of patients, especially in situations where such tests can provide crucial information for decision-making. Thus, while the use of clinical findings as the primary means of identifying patients requiring hospitalization reflects an equitable practice, the reliance on specific tests, which are not universally available, highlights the need for strategies that expand accessibility to these critical resources to ensure health equity.

Conclusions and future research needs

The importance of avoiding ED overcrowding is a crucial aspect, guiding the avoidance of hospital

admission for patients who do not meet the hospitalization criteria. However, it is essential to recognise that the decision not to admit a patient does not exclude the possibility that they may need to be hospitalized at a later date. This underlines the need for careful monitoring of patients who are discharged to primary care units or through alternative strategies such as telemedicine, ensuring a continuous review of their state of health. It also highlights the need for future research into the best strategy for defining hospitalization. The approach proposed by ABRAMEDE and those proposed by the Ministry of Health and WHO have gaps in terms of robust evidence, highlighting the importance of studies that seek to determine the superiority of one strategy over the other. This effort is vital for optimizing patient care, minimizing the risk of ED overcrowding and ensuring that hospitalization decisions are based on solid clinical criteria and scientific evidence.

Question 4

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, what clinical findings and basic tests should be used to identify patients who require hospitalization in an intensive care unit (ICU)?

Recommendations

4. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, ABRAMEDE recommends that patients with clinical instability, defined as the need for support for organ dysfunctions and intensive monitoring, should be admitted to an ICU bed.

Strong recommendation; statement of good practice

Relevant considerations:

- Basic clinical or laboratory findings should not be used in isolation to define the need for ICU admission.
- The indication for ICU admission can be dynamic and varies according to the initial assessment and management of the patient in the

ED. However, once clinical instability and the need for intensive monitoring have been established, it is recommended that the emergency physician list the patient for an ICU bed.

- According to Federal Council of Medicine resolution No. 2,156/2016, ICU admissions must take into account the medical services available at the institution, prioritization according to the patient's condition, bed availability and the potential benefit to the patient from therapeutic interventions and prognoses.

Summary of evidence

No studies were found in patients with suspected or confirmed dengue that evaluated the impact of using different variables or combinations of variables to select patients who require admission to an ICU bed.¹⁰ Although there are no specific studies that establish ICU admission criteria for patients with suspected or confirmed dengue, the ABRAMEDE panel proposes that these criteria should be based on the principle that patients requiring support for critical organ dysfunction and intensive surveillance should be eligible for ICU admission. This would include patients with severe forms of dengue, such as those in shock who do not respond to initial interventions in the ED, patients with acute respiratory failure, need for mechanical ventilatory support, significant coagulation disorders and severe bleeding, among other conditions that require intensive care similar to that required for other serious infections.

Benefits

This more comprehensive approach offers the main advantage of aligning the ICU admission criteria for cases of severe dengue with those applied to other serious infections, eliminating the need for a specific dengue protocol that the emergency physician would need to learn and apply.

Harms and burden

The main disadvantage of this approach is that, during epidemics, the increase in the number of

patients with clinical instability can lead to an excessive demand for ICU beds, potentially overloading the available hospital resources. However, it is important to note that although most EDs have “critical care rooms” equipped for continuous monitoring, the quality of care for critically ill patients can be compromised by the lack of appropriate equipment and a shortage of qualified staff. It is not uncommon, for example, for EDs to lack an adequate ratio of nursing technicians or nurses per patient, directly affecting the quality of ED-based critical care.

Decision criteria and additional considerations

ABRAMEDE’s recommendation reinforces the notion that establishing more detailed criteria for ICU admission should take into account various factors, as recommended by the Federal Council of Medicine resolution. These factors include the medical resources available at the institution, prioritization based on the patient’s clinical condition, the availability of ICU beds and the potential benefit of therapeutic interventions and prognoses for the patient.

Equity in healthcare provision

The recommendation to refer patients to the ICU faces the challenge of limited bed availability, reducing equity in access to this level of care. This limitation can result in the need to transfer patients to other institutions, adding complexity to the treatment process and potentially delaying the achievement of adequate critical care.

Conclusions and future research needs

Future research is essential to determine whether, among patients with severe dengue, there is a subgroup that responds promptly to initial therapies and could benefit from care in an intermediate unit, thus avoiding the need for immediate admission to the ICU. In addition, it is necessary to explore whether more specific variables or a combination of them, can establish more precise criteria for ICU

admission, allowing for a more targeted approach and potentially increasing the efficiency and effectiveness of the use of critical hospital resources.

Question 5

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue who have high-risk clinical findings, should parenteral hydration be indicated?

Recommendations

5. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue fever who have high-risk clinical findings, ABRAMEDE recommends starting parenteral hydration.

Strong recommendation; level of evidence: very low

- Relevant considerations: parsimony is required in the administration of intravenous fluids in patients with conditions that predispose to volume overload, such as those with heart failure and/or chronic kidney disease.

Summary of evidence

The WHO systematic review did not identify any randomized or observational studies in which the indication for parenteral hydration was compared to conservative management (without parenteral hydration) for dengue patients presenting with warning signs.¹⁰ In the absence of studies with a control group, the level of evidence is inevitably very low, and the existing evidence comes from studies that provided parenteral hydration to all patients, and the rate of outcomes such as mortality was low. For example, in a study during the 2008 dengue epidemic in Rio de Janeiro, 2,594 adults were treated in hydration tents, of whom 365 received parenteral hydration due to the presence of warning signs.⁵¹ Notably, there were no deaths among these patients. This study highlights that the use of parenteral hydration in patients with warning signs in health facilities of less complexity than the ED was linked to an extremely low rate of mortality. In addition to low mortality, two other

studies found by the systematic review showed that in cohorts where parenteral hydration was implemented, the incidence of shock was 2-5%.⁵⁰⁻⁵²

Despite the potential benefit of parenteral hydration, one study assessed the impact of parenteral hydration on the risk of respiratory failure due to volume overload and showed that there is an association with an increased risk of respiratory failure due to volume overload (hazard ratio [HR] = 2.90, 95% CI 1.37-6.12)⁵³. This risk is probably higher in patients with predisposing conditions such as heart failure and chronic kidney disease.

Benefits

The benefits of parenteral hydration in dengue patients with high-risk clinical findings include a likely reduction in the risk of progression to more severe stages of the disease. In addition, parenteral hydration is a low-cost intervention and is widely available in EDs. The study carried out in hydration tents during the dengue epidemic in Rio de Janeiro provides indirect evidence that this practice may be linked to a reduced rate of morbidity and mortality among these patients. This finding reinforces the value of parenteral hydration not only as an effective measure to combat the progression of dengue but also as an affordable and practical strategy to improve clinical outcomes in patients with high-risk clinical findings of the disease.

Harms and burden

One of the possible harms of parenteral hydration, particularly when applied aggressively and without due precautions in higher-risk patients, is volume overload, resulting in pulmonary edema and subsequent respiratory failure. One way to mitigate this risk, especially in patients with a greater predisposition to overload, such as those with heart failure and chronic kidney disease, is to assess fluid tolerance.⁵⁴ This can be done, for example, using bedside ultrasound or through more frequent clinical reassessments, even without the use of ultrasound, to carefully monitor the patient's condition and adjust hydration therapy as necessary.

Decision criteria and additional considerations

The decision-making criteria highlight that parenteral hydration is a simple and cost-effective intervention, which tends to be beneficial for patients with a suspected or confirmed diagnosis of dengue presenting with high-risk clinical findings. It is important to note, however, that determining the volume of fluids to be administered to patients remains a matter of debate and has not been explored in detail in this discussion. In addition, it is likely that all emergency care facilities in Brazil have the necessary resources to implement this intervention, which facilitates its application in a broad healthcare context.

Equity in healthcare provision

The panel recognised that since parenteral hydration is a widely available intervention in EDs and can reduce the need for more complex and costly procedures (avoiding, for example, progression to shock and the subsequent need for ICU admission), this practice probably contributes positively to health equity at the population level.

Conclusions and future research needs

Although an ideal study would compare parenteral hydration versus control without parenteral hydration in patients with high-risk clinical findings, the very low rates of serious adverse events in the cohorts undergoing parenteral hydration make it unlikely that future research will be carried out in this direction. Thus, the focus of studies could turn to determine the most effective approach to parenteral hydration in these high-risk patients, such as investigating the ideal amount of volume, the time of administration, and gradual reduction strategies, among other aspects. Currently, the recommendations provided by the Ministry of Health and the WHO are based on empirical practices rather than solid evidence.

Question 6

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue fever who receive parenteral hydration, should replacement with crystalloids or colloids be started?

Recommendations

6a. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue who receive initial parenteral hydration, ABRAMEDE recommends using crystalloids

Strong recommendation; level of evidence: low to high depending on the outcome assessed

6b. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue who receive parenteral hydration with crystalloids, ABRAMEDE suggests using ringer lactate.

Weak recommendation; level of evidence: low

- Relevant considerations: In places where ringer lactate is not available, normal saline (NaCl 0.9%) is a reasonable alternative.

Summary of evidence

Four randomized clinical trials were identified that compared the use of crystalloids and colloids in 694 patients with dengue shock or severe dengue.⁵⁵⁻⁵⁸ In addition, indirect evidence from a Cochrane systematic review was included from 69 randomized studies that compared crystalloids with colloids for resuscitation of patients with shock from other causes.⁵⁹

The use of crystalloids does not appear to have an impact on mortality (no events were observed in either group in the four clinical trials evaluated, and indirect evidence suggests a lack of significant differences), the risk of recurrent or treatment-resistant shock (relative risk [RR] = 1.06; 95% CI: 0.82 to 1.37; moderate certainty of evidence), or volume overload (RR = 1.01; 95% CI: 0.76 to 1.34; moderate certainty). However, the use of crystalloids reduces the risk of infusion-related or allergic reactions (RR = 0.09;

95% CI: 0.01 to 0.64; risk difference [RD] = -3.7%; 95% CI: -4.1 to -1.5%; high certainty) and could reduce the need for renal replacement therapy (RD = -24%; 95% CI: -11 to -39; low certainty).¹⁰

In addition to comparing crystalloids with colloids, there are studies that evaluate the different types of crystalloids against each other. A meta-analysis carried out by Zampieri et al., published in 2024, covered six randomized clinical trials involving a total of 34,685 critically ill patients (not specifically including suspected or confirmed dengue cases). Using a Bayesian meta-analysis, the use of balanced solutions such as ringer lactate was associated with a high probability of reducing mortality (when compared to unbalanced solutions such as normal saline). On the other hand, in patients with head trauma and/or other neurocritical conditions, an association of saline with a lower mortality rate was observed. The certainty of evidence for these estimates was considered moderate in the original meta-analysis, but we have downgraded them as indirect evidence.⁶⁰

Benefits

Despite probably not having a significant impact on mortality, crystalloids offer a number of benefits, including a lower risk of needing renal replacement therapy, a reduced incidence of allergic or infusion-related reactions, and lower cost. According to data collected by the WHO, cost analysis of the different fluids indicates that crystalloids, such as saline and ringer lactate solution, are less expensive, costing US\$ 0.001 per milliliter, while colloids such as dextran and polygeline, cost US\$ 0.01 per millilitre.¹⁰

Harms and burden

Regarding the comparison between crystalloids and colloids, the panel did not identify any harms associated with the use of crystalloids.

Decision criteria and additional considerations

The decision criteria for preferring crystalloids were based on their widespread acceptance, the potential

benefit in relation to secondary outcomes, such as the need for renal replacement therapy and the occurrence of allergic reactions, as well as their low cost. The WHO and Ministry of Health guidelines suggest the use of saline solution (NaCl 0.9%). However, the four existing clinical trials that compared crystalloids versus colloids in dengue used ringer lactate.⁵⁵⁻⁵⁸ In studies with non-dengue patients, ringer lactate was preferable to normal saline in practically all populations except patients with severe TBI. Also, excessive use of saline is associated with an increased risk of developing hyperchloremic acidosis.⁶¹ That said, both options are reasonable, but the ABRAMEDE panel suggests that ringer lactate should be the first choice crystalloid. In the absence of ringer lactate, however, the use of normal saline is reasonable.

Equity in healthcare provision

The limited availability of colloids in some emergency units reinforces the choice of crystalloids since they are widely available, thus promoting equity in treatment.

Conclusions and future research needs

There is an urgent need for new research that explores the optimal volume of crystalloids, the speed of infusion, as well as best practices for progressively decreasing therapy, among other relevant issues. The current guidelines from the Ministry of Health and the WHO are based on empirical conventions and lack robust evidence base.

Question 7

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue with thrombocytopenia but without active bleeding, should prophylactic transfusion of blood components (platelet concentrate or fresh frozen plasma) be indicated? If so, at what platelet cut-off value?

Recommendations

7. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue with thrombocytopenia but without active bleeding, ABRAMEDE suggests against routinely transfusing platelets and/or fresh frozen plasma.

Weak recommendation; level of evidence: very low

Relevant considerations:

- This recommendation does not apply to patients with active bleeding who may benefit from transfusion.
- In patients with platelets $\leq 10,000/\text{mm}^3$, it is reasonable to individualize the decision on prophylactic transfusion considering the recommendations of other guidelines with higher-risk populations (e.g. chemotherapy-induced thrombocytopenia).⁶²

Summary of evidence

Three randomized clinical trials⁶³⁻⁶⁵ evaluating the effects of blood component transfusion in 565 patients with dengue and thrombocytopenia were identified, and one observational study⁶⁶ contributed additional data. Some studies included patients with $\leq 20,000/\text{mm}^3$, while others used higher cut-off points such as $< 40,000/\text{mm}^3$. In other words, they included patients with severe thrombocytopenia.

Analysis of this evidence shows that the impact of prophylactic platelet transfusion on both mortality (OR = 5.36; 95% CI: 0.25 to 115; RD = 4.7%; 95% CI: -0.9 to 55.9) and the incidence of shock (OR = 0.71; 95% CI: 0.14 to 3.65; RD = -1.6%; 95% CI: -4.8-12.2) remains uncertain, as evidenced by the extremely wide confidence interval. Platelet transfusion showed a small but not statistically significant reduction in the risk of major bleeding (OR = 0.58; 95% CI: 0.18-1.90; RD = -1.3%; 95% CI: -2.5 to 2.6), but appears to significantly increase the risk of adverse events (OR = 8.23; 95% CI: 1.84 to 36.8; RD = 2.5%; 95% CI: 0.3 to 11.2).¹⁰

The observational study carried out in Singapore, which compared patients with severe thrombocytopenia ($< 20,000/\text{mm}^3$) who did and did not receive prophylactic platelets, showed that those who were transfused stayed in the hospital an average of 1 day longer, with no difference in clinical outcomes such as mortality or major bleeding.⁶⁶

Benefits

The available evidence does not support the existence of a benefit in transfusing platelets or plasma prophylactically to patients with thrombocytopenia who do not have active bleeding.

Harms and burden

The main problem with prophylactic transfusion is the higher incidence of transfusion-related adverse events, as well as the fact that it is not a widely accessible intervention, given the frequent shortage of platelets and plasma in blood banks. The indiscriminate preventive use of these blood components could exacerbate stock shortages, compromising care for other prevalent and life-threatening conditions that require urgent transfusions (e.g. severe trauma patients). In addition, its routine use seems to be associated with an increase in hospital length of stay.

Decision criteria and additional considerations

The panel took into account the uncertainty about the benefits of transfusion and the evidence pointing to an increase in adverse events as decisive factors, together with the limitation of the health system in providing the necessary structure to carry out prophylactic transfusions. Even if there is a minimal benefit, the number of patients who would need to be treated to prevent a case would probably be very high, resulting in several individuals being exposed to risks arising from transfusions and an unnecessarily prolonged stay in EDs.

Equity in healthcare provision

The limited availability of platelet and plasma transfusions in emergency care services may compromise equity in access to these interventions.

Conclusions and future research needs

The accuracy of the effect measures is probably limited by the small number of patients studied, indicating that more definitive answers could be obtained through larger clinical trials. Prophylactic

platelet transfusion does not seem to have a clear benefit, except in situations of severe thrombocytopenia due to hyperproliferation in the context of cancer^{62,67} or thrombocytopenia requiring invasive procedures.⁶⁸ With this in mind, future research could be more fruitful by focusing on blood component transfusion strategies in patients who are actively bleeding, covering not only platelet transfusion but also red blood cell concentrate, plasma, fibrinogen and/or cryoprecipitate.

Question 8

In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, what pharmacological interventions can be indicated to treat the symptoms?

Recommendations

8. In adult ED patients with suspected or confirmed dengue, ABRAMEDE suggests the use of dipyrrone and/or paracetamol to control symptoms.

Weak recommendation; very low to low level of evidence depending on the medication

Relevant considerations:

- In patients without adequate symptom control, it is important to consider the maximum doses of both drugs before considering alternative medications.
 - ✓ Maximum paracetamol dose: 4 g/day.
 - ✓ Maximum dose of dipyrrone: 4 to 6 g/day.⁶⁹
- In patients without adequate symptom control despite the maximum doses of the suggested medications, it is reasonable to consider the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Summary of evidence

We analyzed five non-randomized studies on the safety of NSAIDs in 2,692 dengue patients and added information from 18 studies with 3,361 people treated for musculoskeletal injuries. Regarding paracetamol, two randomized and four

non-randomized studies were included, totalling 3,220 dengue patients. As for dipyrrone, one randomized and four non-randomized studies looked at its safety in 1,199 patients with dengue, as well as data on its safe use in 3,716 patients with other conditions. The certainty of evidence on the effects of NSAIDs, paracetamol and dipyrrone was considered very low due to the risk of bias in the studies analyzed, imprecision (small studies) and inconsistency between some studies.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs

There is uncertainty about the effect of NSAIDs in increasing the risk of bleeding in patients with dengue. A non-randomized study of 683 dengue patients, 154 of whom had bleeding of unspecified clinical relevance, showed an adjusted OR of 0.86 (95% CI: 0.51-0.97).⁷⁰ Another four non-randomized studies, covering 2,054 dengue patients and 368 cases of bleeding without correction for confounding factors, had mixed results: two of them pointed to an increase in the incidence of bleeding in patients treated with NSAIDs,^{71,72} while the other two did not identify an increase in incidence.^{73,74} In studies of dengue patients, there is also uncertainty about the effect of NSAIDs on the incidence of abdominal pain and liver damage. In studies of acute pain treatment in other populations, the use of NSAIDs seems to be associated with a higher risk of nausea and abdominal pain.⁷⁵

Paracetamol

There is uncertainty about the effect of paracetamol on the risk of bleeding in dengue patients: two randomized studies observed a total of 2 gastrointestinal bleeding events and three minor bleeding events in 104 patients randomized to paracetamol, and no events in 63 patients randomized to the control group (placebo or dipyrrone), respectively.^{76,77} A non-randomized study, which included 729 patients with dengue fever and 86 bleeding events, found similar proportions of events among patients treated with paracetamol (12%), NSAIDs (12.5%) or dipyrrone

(9%).⁷⁴ Some studies indicate that the use of paracetamol can lead to an increase in transaminase levels, but none reported cases of acute liver failure linked to its use; all the dosages involved were the usual ones, up to 4g per day.⁷⁶⁻⁸¹

Dipyrrone

The only randomized clinical study that compared the use of paracetamol and dipyrrone in the symptomatic treatment of 79 children with dengue and warning signs did not identify significant differences in relation to adverse effects or the progression of the disease.⁷⁶ Although two observational studies suggest a possible relationship between the use of dipyrrone and progression to more severe forms of dengue^{73,82}, these studies have notable methodological flaws, such as the absence of adjustments for confounding variables and insufficient sample sizes. Two other observational studies did not show such associations but also suffered from the same methodological problems.^{74,83}

Additionally, a systematic review examining the short-term use of dipyrrone did not find an increased risk of adverse events compared to paracetamol and NSAIDs. Of the 79 studies analyzed involving 3,716 patients, there were also no reports of agranulocytosis or death.⁸⁴

Benefits

There is a lack of conclusive studies contrasting the efficacy of different drugs in the symptomatic management of dengue patients, leading the choice of treatment to be guided mainly by the safety profile of the drugs. Research into the safety of NSAIDs, dipyrrone and paracetamol has limitations and does not provide definitive evidence.

Harms and burden

In the case of NSAIDs, the harms were considered uncertain, and it was also noted that they could be confused with manifestations of severe dengue, such as bleeding. For dipyrrone and paracetamol, the panel assessed that the harms are minor, based on the fact that the reported side effects are not life-threatening.

Decision criteria and additional considerations

Although there is no concrete proof that NSAIDs increase the risk of bleeding in these patients, the perception of a more favorable safety profile for paracetamol and dipyron, added to the fact that both drugs are widely available and well-known by doctors working in emergency services in Brazil, makes the ABRAMEDE panel, together with the recommendations of the Ministry of Health and the WHO, prefer these substances.

Equity in healthcare provision

Paracetamol and dipyron are widely available in EDs in Brazil, and the panel considered that recommending their use does not compromise equity in patient care.

Conclusions and future research needs

Future research could investigate whether there is a specific regimen of paracetamol and/or dipyron that is more effective and safer for the symptomatic management of these patients.

Question 9

In adult ED patients with severe dengue and circulatory shock, which vasoactive drug should be indicated as the first choice?

Recommendations

9. In adult ED patients with severe dengue who remain in circulatory shock despite adequate fluid resuscitation, ABRAMEDE suggests the use of noradrenaline as the first-line vasopressor.

Weak recommendation; very low level of evidence

Relevant considerations:

- There was no consensus among the panel members regarding the best time to start the vasopressor in initial care, but it was considered reasonable to start noradrenaline after resuscitation with crystalloids and in parallel

with the use of strategies such as colloids in those patients who are refractory.

- The panel considered that the rationale of early initiation of vasoactive drugs may not be beneficial in dengue patients and could lead to fluid under-resuscitation in these patients.
- Adequate fluid resuscitation was considered to be crystalloid replacement with aliquots of 20 ml/kg, repeated up to 3 times or until signs and/or symptoms of congestion appear. In patients with no response to crystalloids and evidence of hemoconcentration, infusion of albumin 0.5 to 1.5 g/kg could also be performed before starting the vasopressor.
- Vasopressor therapy should preferably be guided by targets such as mean arterial pressure, capillary refill time, urine output and lactate.

Summary of evidence

The literature was searched by a medical librarian for the concepts of dengue and vasopressors in the ED, and a total of 23 citations were found with the standardized search. (Appendix 2) All citations were reviewed by two independent methodologists, and none met the predefined eligibility criteria based on the PICO question. Thus, there seems to be no direct evidence in the literature to guide the choice of vasopressors in patients with severe dengue and circulatory shock.

In this context, it is possible to use indirect evidence to decide which vasopressor could be indicated as the first choice. Considering that plasma extravasation secondary to increased capillary permeability is the main pathophysiological mechanism of dengue shock syndrome,⁵⁸ after adequate fluid resuscitation with crystalloid solution followed by colloidal solutions, in patients who remain with signs of poor systemic perfusion and show signs of volume overload,^{53,85} it is reasonable to start vasoactive drugs with vasoconstrictor properties, such as noradrenaline and vasopressin.^{86,87}

Benefits

The available evidence does not support the existence of a benefit in the use of vasoactive drugs (including noradrenaline) in patients with severe dengue and circulatory shock.

It should be noted, however, that the use of vasoactive drugs in patients who continue to show signs of poor perfusion may be necessary. Volume overload has already been shown to have adverse effects, including increased mortality.⁸⁸ In addition, specifically in patients with dengue shock syndrome, especially women, malnourished patients, and those who have received prolonged intravenous fluid therapy or bolus administration of volume expansion, have more complications associated with volume overload.⁸⁵

Harms and burden

The initiation of vasopressor does not interrupt the pathophysiological process of plasma extravasation, and re-evaluation for new changes is important in the therapeutic process in patients with dengue shock syndrome.⁵³

Complications secondary to the use of vasopressors can be serious and potentially fatal and include severe cardiac arrhythmias, acute myocardial infarction, mesenteric ischemia and limb ischemia.⁸⁹

Decision criteria and additional considerations

Considering that noradrenaline is the first-line vasopressor in patients with undifferentiated shock, especially in patients with distributive shock,⁹⁰ and that, in the absence of better evidence, case reports have shown its safe use in patients with dengue shock syndrome,^{91,92} this medication is suggested as the first line in patients with an indication to start vasoactive drugs.

Equity in healthcare provision

The limited availability of vasopressin in some EDs reinforces the choice of noradrenaline, as it is more widely available, thus promoting equity in treatment.

Conclusions and future research needs

Future research is essential to determine the benefit of vasopressors, establish the drug and dose of choice, and the ideal timing to start it in patients with severe dengue and circulatory shock.

Question 10

In adult ED patients with severe dengue and hemorrhagic shock who are using antiplatelets and/or anticoagulants, is there a validated specific therapy? If so, which one should be used?

Recommendations

10. In adult ED patients with severe dengue and hemorrhagic shock who are using antiplatelets and/or anticoagulants, there is no evidence to validate specific therapies for reversing these agents. (it was not possible to generate specific recommendations for this question)

Relevant considerations:

- In the presence of life-threatening bleeding (i.e. hemorrhagic shock), both antiaggregants and anticoagulants should be discontinued.
- There was no consensus among the panel members on the application of indirect evidence for the use of reversals in the population of patients with dengue and bleeding. Part of the panel considered it reasonable to use guidelines from other populations (e.g. trauma victims with life-threatening bleeding) to guide treatment⁹³. The use of thromboelastometry to guide specific therapies was also discussed as a reasonable option, again using indirect evidence from other populations.

Summary of evidence

The literature was searched by a medical librarian for the concepts of dengue, anticoagulants, antiplatelets and the emergency care context, and a total of 23 citations were found with the standardized search. (Appendix 2) All citations were

reviewed by two independent methodologists and none met the pre-defined eligibility criteria based on the PICO question. Thus, there does not appear to be any direct evidence in the literature to guide specific therapies in patients with severe dengue and hemorrhagic shock who are using antiplatelets or anticoagulants.

There is no randomized clinical trial or more robust evidence evaluating the benefit of platelet transfusion for patients with dengue and significant hemorrhagic manifestations. On the other hand, the risk of immune-mediated platelet lysis has been reported and can destroy donor platelets. However, it seems reasonable to consider platelet transfusion in cases of severe and persistent life-threatening bleeding when thrombocytopenia is present. It should be considered that thrombocytopenia is not the only cause of bleeding, and it is important to assess and correct coagulation abnormalities, particularly if possible with the use of thromboelastography/thromboelastometry, considering the greater inaccuracy of the coagulogram.

There is also no evidence in dengue patients to support the routine use of agents such as recombinant activated factor VII (rFVIIa), IVIg and anti-D globulin, fresh plasma and cryoprecipitate without adequate knowledge of the mechanisms or factors associated with bleeding, extending the use of antidotes or drugs to neutralize anticoagulants in previous use.

Benefits

There is no evidence to guide the reversal of anticoagulants or antiplatelets in patients with dengue and severe hemorrhagic manifestations. If one considers the indirect evidence from other populations with hemorrhagic shock (e.g. trauma), some strategies, such as reversal of warfarin anticoagulation with prothrombin complex, for example, could be considered. In addition, the use of thromboelastometry would also help to define which specific therapies the patient would benefit from based on the more precise identification of coagulation disorders.

Harms and burden

The indiscriminate use of reversal agents in patients with dengue and bleeding could lead to an increase in thrombotic events. This was one of the reasons why there was no consensus among the panel to extrapolate evidence from other populations to apply to patients with dengue and life-threatening bleeding who are taking antiplatelet and/or anticoagulant drugs.

Decision criteria and additional considerations

In not generating specific recommendations for this question, the panel took into account the uncertainty regarding the benefits of reversal agents in the context of severe dengue. Although there is a potential benefit based on biological plausibility, the absence of evidence in the population with dengue and hemorrhagic manifestations was a key criterion.

Equity in healthcare provision

The limited availability of anticoagulant reversals may compromise equity in access to these interventions.

Conclusions and future research needs

In patients with severe dengue and hemorrhagic shock who are using antiplatelets or anticoagulants, there is a need for future studies to evaluate the efficacy and safety of specific reversal agents. In the meantime, extrapolation of hemorrhagic shock management from other populations should be done with caution.

General problems necessary for the correct interpretation and implementation of the recommendations

Limitations

The limitations of this guideline are diverse, including:

- The need to adapt 7 of the 10 questions from a pre-existing guideline, given the urgency of providing guidance to physicians working in

Brazilian EDs. This adaptation reflects the pressure to quickly develop a guideline relevant to the national context, but may limit the specificity and comprehensiveness of the recommendations for the Brazilian reality.

- The restriction to addressing only ten questions due to limited time and resources needed to develop a guideline that would answer a larger number of questions in a methodologically rigorous way. This decision, although intentional to maintain adherence to the GRADE methodology - recognised worldwide and recommended by the WHO for the development of clinical practice guidelines - restricts the scope of the guideline and may leave important gaps in the management of dengue in the emergency setting.
- Most of the recommendations are considered weak and are based on a low level of evidence. This highlights the scarcity of robust evidence available to support stronger recommendations, indicating a critical area where more research is needed.

These limitations highlight the importance of a continuous approach to reviewing and updating the guidelines as new evidence becomes available, as well as the need for investment in research to strengthen the evidence base supporting dengue management in emergency settings.

Preferences and values assumed

In the process of drawing up this guideline, the predominant preferences and values are those of emergency physicians, most of whom work in hospital EDs. However, Emergency Medicine encompasses both care in hospital departments and in emergency care units (UPAs). We also sought to incorporate the perspective of emergency physicians who treat patients in these lower complexity units. In addition, the Brazilian reality of ED overcrowding was considered, highlighting the importance of developing evidence-based guidelines to guide the most efficient use of available resources in the country's EDs.

Implementation considerations

To ensure effective implementation of the recommendations, a careful reading of the relevant considerations associated with each recommendation is crucial, as they clarify nuances related to specific subgroups of patients and consider the applicability of these guidelines within the context of a healthcare system with its particularities. For example, hospitalization criteria were developed by taking into account both public and private health systems. However, it is important to recognise that the final decisions may need to be adapted according to variables not covered by this guideline, reflecting the need for flexibility and careful evaluation on the part of health professionals when applying the recommendations.

PLANNING TO UPDATE THE GUIDELINE

This guideline may be updated in the future if studies emerge and are considered by ABRAMEDE's Clinical Practice Guidelines Committee to be capable of significantly altering the recommended practices and guidelines. With progress in the development of dengue vaccines, it is possible that we will face less intense epidemics in the future and that the production of new evidence on the subject will become even scarcer.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

All the authors participated in writing and reviewing this manuscript.

REFERENCES

1. Kularatne SA. Dengue fever. *BMJ*. 2015;351:h4661.
2. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen van VC, Wills B. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-32.
3. Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9966):453-65.
4. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico Adulto e Pediátrico. Accessed October 3, 2024. http://bvsm.sau.de.gov.br/bvsm/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_6ed.pdf
5. Brazil. Ministério da Saúde. Atualização de casos de arboviroses. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024 [citado 2024 Mai 15]. Disponível em: <https://www.gov.br/sau.de/pt-br/assuntos/sau.de-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue Virus and Dengue. Module 2. Causes of death. [cited 2024 May 15]. Available from: <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*. 2018.
8. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al.; GRADE Working Group. 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.
9. World Health Organization (WHO). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition. Geneva: WHO; 2009. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>
10. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia: Directrices para el diagnóstico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e82.
11. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
12. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etzeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-10.
13. Carpenter CR, E Silva LO, 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):674-7.
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):357-62.
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.
16. Gleeson T, Pagnarith Y, Habsreng E, Lindsay R, Hill M, Sanseverino A, et al. Dengue Management in Triage using Ultrasound in children from Cambodia: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;19:100371.
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):137-40.
18. Pothapregada S, Kullu P, Kamalakannan B, Thulasingham M. Is Ultrasound a Useful Tool to Predict Severe Dengue Infection? *Indian J Pediatr*. 2016;83(6):500-4.
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):971-7.
20. Colbert JA, Gordon A, Roxelin R, Silva S, Silva J, Rocha C, 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):850-2.
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).
22. Srikiatkachorn A, Krautrachue A, Ratanaprakarn W, Wongtapradit L, Nithipanya N, Kalayanaroj S, et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):283-90; discussion 291-2.
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. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences* 5(1):184-9.
24. Khurram M, Qayyum W, Umar M, Jawad M, Mumtaz S, Khaar HT. 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.
26. Tavares MD, João GA, Bastos MS, Gimaque JB, Almeida AD, Ngo TT, et al. Clinical relevance of gallbladder wall thickening for dengue severity: A cross-sectional study. *Schildgen O, ed. PLOS ONE*. 2019;14(8):e0218939.
27. Ibrahim MA, Hamzah SS, Md Noor J, Mohamad MIK, Mokhtar MF, Isa MR, et al. The association of ultrasound assessment of gallbladder wall thickness with dengue fever severity. *Ultrasound J*. 2022;14(1):13
28. Xin Tian C, Baharuddin KA, Shaik Farid AW, Andey R, Ridzuan MI, Siti-Azrin AH. Ultrasound findings of plasma leakage as imaging adjunct in clinical management of dengue fever without warning signs. *Med J Malaysia*. 2020;75(6):635-41
29. Michels M, Sumardi U, de Mast Q, Jusuf H, Puspita M, Dewi IM, et al. The predictive diagnostic value of serial daily bedside ultrasonography for severe dengue in Indonesian adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2277.
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.
31. Quiroz-Moreno R, Méndez GF, Ovando-Rivera KM. Utilidad clínica del ultrasonido en la identificación de dengue hemorrágico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;3.
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):261-5.
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):34-7.
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):664-7.
35. Wu KL, Changchien CS, Kuo CH, Chiu KW, Lu SN, Kuo CM, et al. Early abdominal sonographic findings in patients with dengue fever. *J Clin Ultrasound*. 2004;32(8):386-8.
36. Ultrasound guidelines: emergency, point-of-care and clinical ultrasound guidelines in medicine. *Ann Emerg Med*. 2017;69(5):e27-e54.
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.
38. Dupriez F, Geukens P, Penalzoa 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).
39. Elgassim M, Almarri ND, Basharat K, Azad AM. 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.
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.
41. Whiting PF. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529.
42. Pellegrini JA, Cordioli RL, Grumann AC, Ziegelmann PK, Taniguchi LU. Point-of-care ultrasonography in Brazilian intensive care units: a national survey. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):50.
43. Gracias VH, Frankel HL, Gupta R, Malczynski J, Gandhi R, Collazzo L, et al. Defining the learning curve for the Focused Abdominal Sonogram for Trauma (FAST) examination: implications for credentialing. *Am Surg*. 2001;67(4):364-8.

44. Tambelli RA, Silva PS, Schubert DU, Nogueira VO, Gaspar PL, Oliveira KF, et al. Extended Focused Assessment Sonography in Dengue (E-Fasd): protocolo de ultrassom point of care para avaliação de pacientes com dengue. *JBMEDE*. 2024;4(1): e24005.
45. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, 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):654-64.
46. World Health Organization (WHO). Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention, and Control. 2nd ed. WHO; 1997.
47. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
48. Lauque D, Khalemsky A, Boudi Z, Östlundh L, Xu C, AlSabri M, 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):32.
49. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM no 2.077/14. Brasília, DF: CFM; 2014 [citado 2024 Mai 15]. Disponível em: <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.
51. Marra AR, Matos GF, Janeri RD, Machado PS, Schwartsman C, Santos OF. 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.
52. Ahmad MH, Ibrahim MI, Mohamed Z, Ismail N, Abdullah MA, Shueb RH, 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 Sep 15;15(9):2018.
53. Rosenberger KD, Lum L, Alexander N, Junghanss T, Wills B, Jaenisch T; Denco Clinical Study Group. Vascular leakage in dengue--clinical spectrum and influence of parenteral fluid therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21(3):445-53.
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.
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.
56. Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis*. 1999;29(4):787-94.
57. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, 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):204-13.
58. Wills BA, Nguyen MD, Ha TL, Dong TH, Tran TN, Le TT, et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(9):877-89.
59. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD000567.
60. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL, Damiani LP, Hammond NE, Machado FR, 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):237-46.
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.
62. Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, et al. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. 2024;22(1):53-60.
63. Sellahewa KH, Samaraweera N, Thusita KP, Fernando JL. 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):36-40.
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):362-8.
65. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, 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*. 2017;389(10079):1611-8.
66. Lee TH, Wong JG, Leo YS, Thein TL, Ng EL, Lee LK, et al. Potential Harm of Prophylactic Platelet Transfusion in Adult Dengue Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004576.
67. Anthon CT, Granholm A, Sivapalan P, Zellweger N, Pène F, Puxty K, et al. Prophylactic platelet transfusions versus no prophylaxis in hospitalized patients with thrombocytopenia: A systematic review with meta-analysis. *Transfusion (Paris)*. 2022;62(10):2117-36.
68. van Baarle FL, van de Weerd EK, van der Velden WJ, Ruiterskamp RA, Tuinman PR, Ypma PF, et al. Platelet Transfusion before CVC Placement in Patients with Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1956-65.
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.
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(1):105-10.
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):664-8.
72. Wijewickrama A. Dengue, bleeding and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Ceylon Coll Physicians*. 2017.
73. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, 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):593-7.
74. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Predictors of spontaneous bleeding in patients with acute febrile syndrome from a dengue endemic area. *J Clin Virol*. 2010;49(1):11-5.
75. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries : A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730-8.
76. Lesczinsky DM, Gutiérrez SP, Torrico A, Paz FT. Efectos de la administración de dipirona en niños tratados por dengue con signos de alarma. *Rev Bol Ped*. 2015;54(3).
77. Vasikasin V, Rojdmrongrattana T, Chuerboonchai W, Siriwiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, 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):e664-70.
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):653-8.
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, Najjioullah F, Hochedez P, Hatchuel Y, Moravie V, et al. Predictors of severe manifestations in a cohort of adult dengue patients. *J Clin Virol*. 2010;48(2):96-9.
81. Djossou F, Vesin G, Walter G, Epelboin L, Mosnier E, Bidaud B, 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):134-40.
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.
83. Rosaldo AR, Almaraz RT. Indicación del metamizol en pacientes con dengue clásico y dengue hemorrágico. *Med Interna México.* 2006.
84. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122918.
85. Premaratna R, Ragupathy A, Miththinda JK, 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):e505-9.
86. Wongs A. Fluid and hemodynamic management in severe dengue. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2015;46 Suppl 1:123-7.
87. Michels M, Djamiatun K, Faradz SM, Koenders MM, de Mast Q, van der Ven AJ. 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.
88. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, 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):1233-40.
89. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-87.
90. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779-89.
91. Jayaweera DK, Subasinghe S, De Silva RF, Sanjeewa WA, Jayawickreme KP. Complicated dengue fever and its treatment dilemmas: a single-center experience in Sri Lanka. *Case Rep Infect Dis.* 2021;2021:8854282.
92. Rajapakse S. Dengue shock. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(1):120-7.
93. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care.* 2023;27(1):80.

APPENDIX 1. CONFLICT OF INTEREST

Questions:

1. Are you a qualified emergency physician?
2. Professional relationships: in the last three years, have you had any employment, consultancy, or received fees from any entity that may have an interest in the dengue management guideline? (This includes pharmaceutical companies, medical device manufacturers, professional associations, etc.) If yes, include details.
3. Research and funding: have you or your institution received research funding or other financial support from sources with an interest in the dengue management guideline in the last 3 years? If yes, include details.
4. Publications: in the last three years, have you published or presented any work on dengue or related treatments sponsored by entities with a potential conflict of interest? If yes, include details.

Answers

Certified emergency physician	14/16 (87.5%)
Professional relationships with a potential conflict of interest	2/16 (12.5%)
Research and funding with a potential conflict of interest	0/16 (0.0%)
Publications with a potential conflict of interest	0/16 (0.0%)

The two members who reported potential conflicts of interest concerning professional relationships are AstraZeneca speakers.

APPENDIX 2. DETAILED LITERATURE SEARCHES

Dengue and point-of-care ultrasound

Databases & Registers	# of initial hits
Central	2
CINAHL	7
ClinicalTrials.gov	2
Embase	46
ICTRP	0
Medline	12
SciELO	0
Scopus	4
Web of Science	8
Totals	81

Duplicates Removed by Covidence - 26

Search strategies for the article appendix:

ClinicalTrials.gov (2000+):

dengue AND emergency AND (ultrasound OR ultrasonography OR sonography OR sonogram OR sonographic OR echography OR POCUS)

CINAHL with Full Text via EBSCO (1963+):

S4	S1 AND S2 AND S3
S3	(MH "Ultrasonography") OR (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS)
S2	(MH "Emergency Service+" OR MH "Emergency Patients" OR MH "Emergency Room Visits" OR MH "Emergency Medicine") OR TI(((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) N2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*) OR AB(((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) N2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*) OR SO(Emergency)
S1	(MH "Dengue+") OR TI(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) N1 fever)) OR AB(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) N1 fever))

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	(((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,hw,ti,jw. or (ED or ER).ti.	23,023
3	(ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,hw,ti.	79,720
4	1 and 2 and 3	2

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,464
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,799
3	or/1-2	43,037
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,309
5	"point of care ultrasound"/ or exp echography/ or (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,kf,ti,dq.	1,525,573
6	3 and 4 and 5	66
7	limit 6 to (english or portuguese or spanish)	66
8	limit 7 to conference abstract	20
9	7 not 8	46

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND emergency AND (ultraso* OR sonogra* OR echo* OR POCUS)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,874
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,217
3	or/1-2	30,256
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,183
5	Ultrasonography/ or (ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS).ab,kf,ti.	799,366
6	3 and 4 and 5	12

SciELO

#4	#1 AND #2 AND #3
#3	TS=(ultraso* or ecograf* or POCUS)
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue or DENV)

Scopus via Elsevier (1788+):

((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND (TITLE-ABS-KEY (ultraso* OR sonogra* OR echo* OR pocus))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#4	#1 AND #2 AND #3
#3	TS=(ultraso* or sonogra* or echo* or POCUS)
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&-E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	Dengue or DENV (Topic) or (Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever (Topic)

Dengue e uso de vasopressores

Databases & Registers	# of initial hits
Central	0
ClinicalTrials.gov	0
Embase	17
ICTRP	0
Medline	1
SciELO	1
Scopus	3
Web of Science	1
Totals	23

Duplicates Removed by Covidence - 5**Search strategies for the article appendix:****ClinicalTrials.gov (2000+):****dengue AND emergency AND (vasoactive OR vasoconstrictor OR vasopressor OR pressor OR vasopressin OR vasopressins OR Phenylephrine OR Epinephrine OR Norepinephrine OR Dopamine OR angiotensin OR Terlipressin)****Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):**

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,hw,ti,jw. or (ED or ER).ti.	23,327
3	(vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,hw,ti.	13,615
4	(vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defirin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocdurna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or felypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycyipressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflava or terlipresin* or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllysvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,hw,ti.	4,540
5	(Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymptol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-sympathol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydfrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,hw,ti.	2,621
6	(epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrenine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucon or glaucosan or glaufrin or gliin-epin or glycirenan or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialaline or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoform or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphygmogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrene or supranephrin or supranol or suprarenaline or suprarenin or suprarenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,hw,ti.	11,988
7	(norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,hw,ti.	9,496
8	(dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,hw,ti.	10,465
9	((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,hw,ti.	5,700

#	Query	Results from 21 Feb 2024
10	(terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,hw,ti.	592
11	or/3-10	47,801
12	1 and 2 and 11	0

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,468
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,803
3	or/1-2	43,041
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,358
5	hypertensive factor/ or vasoconstrictor agent/ or vasoactive agent/ or (vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	162,453
6	vasopressin/ or exp vasopressin derivative/ or (vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentrad or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defirin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocturna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or fellypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	94,653
7	phenylephrine/ or (Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymphatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or desmosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-sympathol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydftrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	44,889
8	exp epinephrine/ or (epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epirate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin* or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrene or adrin* or advaradin or astmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucon or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenan or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialine or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renofom or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphymogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrane or supranephrin or supranol or supranephrine or supranenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	136,262
9	exp noradrenalin/ or (norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	182,785

#	Query	Results from 21 Feb 2024
10	dopamine/ or (dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	285,698
11	angiotensin II/ or ((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	92,684
12	terlipressin/ or (terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllsylvasopressin or triglycyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	3,890
13	or/5-12	820,782
14	3 and 4 and 13	22
15	limit 14 to (english or portuguese or spanish)	21
16	limit 15 to conference abstract	4
17	15 not 16	17

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND emergency AND (vasoactive OR vasoconstrictor OR vasopressor OR pressor OR vasopressin* OR Phenylephrine OR Epinephrine OR Norepinephrine OR Dopamine OR angiotensin OR Terlipressin)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 21 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,875
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,214
3	or/1-2	30,253
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,203
5	Vasoconstrictor Agents/ or (vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*).ab,kf,ti,nm.	116,869
6	exp Vasopressins/ or (vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or orniopressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defirin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocdurina or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or fellypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycylypressin or triglycyllsylvasopressin or triglycyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,nm.	63,180

#	Query	Results from 21 Feb 2024
7	exp Phenylephrine/ or (Phenylephrine or Etilerfrin* or metaoxedrin or metasimpatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-sympathol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rectasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin).ab,kf,ti,nm.	24,524
8	exp Epinephrine/ or (epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrenine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucon or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenan or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatin or hypernephtrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nialine or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoform or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphygmogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrene or supranephrin or supranol or supranaline or suprenin or suprenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren).ab,kf,ti,nm.	83,751
9	exp Norepinephrine/ or (norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin).ab,kf,ti,nm.	131,132
10	exp Dopamine/ or (dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin).ab,kf,ti,nm.	204,171
11	exp Angiotensin II/ or ((angiotensin adj1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile).ab,kf,ti,nm.	71,810
12	Terlipressin/ or (terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflava or tglvp or terlivaz or triglycylypressin or triglycylylvasopressin or triglycylyvasopressin or variquel).ab,kf,ti,nm.	1,244
13	or/5-12	571,286
14	3 and 4 and 13	1
15	limit 14 to (english or portuguese or spanish)	1

SciELO via Clarivate (2002+)

#6	#1 AND #2 AND #5
#5	#3 OR #4
#4	TS=(vasopressin* or phenylephrine or epinephrin* or norepinephrin* or dopamin* or angiotensin or terlipressin or Pitressin or Vasostrict or Biorphen® or Vazculep)
#3	TS=(vasoactive or vasoconstrict* or vasoativo or vasoactivo or vasoconstritor* or vasopressor* or vasopresor* or pressor* or presor*)
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue)

Scopus via Elsevier (1788+):

(((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND ((TITLE-ABS-KEY (vasoactive OR vasoconstrict* OR vasopressor* OR pressor*)) OR (TITLE-ABS-KEY (vasopressin* OR antidiuretic-hormone* OR anti-diuretic-hormone* OR adh OR avp OR beta-hypophamine OR diapid OR lypressin OR ornipressin OR orpressin OR pitressin OR postacton OR pressyn OR vasophysin OR vasopin OR vasostrict OR vassopressin* OR argipressin OR copeptin OR desmopressin* OR adin OR adiuretin OR concentraid OR dav-ritter OR ddavp OR deaminovasopressin OR defirin OR desmirin OR desmogalen OR desmomelt OR desmopresina OR desmospray OR desmotab* OR desurin OR emosint OR enupresol OR minirin* OR minrin OR minurin OR miram OR nictur OR niwinas OR nocturna OR noctisson OR noctiva OR nocturin OR nocutil OR nokdirna OR noqdirna OR noqturina OR nordurine OR novidin OR nucotil OR octim OR octostim OR presinex OR pseurin OR stimate OR wetirin OR felypressin OR felipressin OR felypressin OR octapressin* OR octopressin OR lypressin* OR dialip OR diapid OR lysinevasopressin OR lysopressin OR postacton OR syntopressin OR orgipressin OR pressinoic-acid OR selepressin OR terlipressin* OR glipressin* OR glycylypressin* OR glypressin* OR lucassin OR remestyp OR stemflova OR terlipresin* OR terlivaz OR triglycyllypressin OR triglycyllysvasopressin OR triglycylvasopressin OR variquel)) OR (TITLE-ABS-KEY (phenylephrine OR etilefrin* OR metaoxedrin OR metasympatol OR mezaton OR neosynephrin* OR adrianol OR albalon ORalconefrin OR almefrin OR anosin OR biomidrin OR biomydrin OR biorphen OR davinefrina OR derizene OR despec OR disneumon OR dristan OR drosin OR efrin OR efrisel OR fenefrin OR fenylephrine OR idrianol OR immphentiv OR isonefrine OR isophrin* OR isoptofrin OR synephrine OR phenylefrine OR lexatol OR mesaton* OR meta-sympathol OR metaoxedrin* OR metasynephrine OR mirazul OR mydfrin OR sinefrina OR neofrin OR neooxedrine OR neophryn OR neosynephrin OR neosynesis* OR optistin OR phenoptic OR phenylefrine OR phenylephedrine OR prefrin OR rectasol OR rhinall OR sucraphen OR vazculep OR visadron OR vistafrin OR vistosan OR adrenam OR adrianol OR bioflutin OR cardanat OR circupon OR effortil OR efortil OR ethyladrianol OR ethylnorphenylephrine OR ethylphenylephrine OR fetanol OR phetanol OR thomasin)) OR (TITLE-ABS-KEY (epinephrin* OR racepinephrine OR adrenalin* OR epifrin OR epirate OR lyophrin OR micronefrin OR micronephrine OR vaponefrin OR adnephryn* OR adrenal-hydrochloride OR adrenamine OR adrenapax OR adrenazin OR adrenine OR adrin* OR advaradin OR astmahaler OR balmadren OR biorenine OR bosmin OR bronitin OR bronkaid OR chelafrin OR drenamist OR dylephrin OR dyspne-inhal OR epiglaufirin OR epimephrine OR epinephran OR epirenamine OR epirenan OR exadrin OR glaucon OR glaucosan OR glaufrin OR glin-epin OR glycirenan OR haemostatin OR hemisine OR hemostasin OR hemostatin OR hypernephryn OR isopto-epinal OR levoadrenalin* OR levoepinephrine OR levorenin OR levorenine OR methylaminoethanolcatechol OR methylarterenol OR mucidrina OR myosthenine OR methylnoradrenalin OR neffy OR nephridine OR nialaline OR paranephryn OR posumin OR primatene OR renaglandin OR renaglandulin OR renaleptine OR renalin* OR renoform OR renostypticin OR renostyptin OR scurenaline OR simplene OR soladren OR sphygmogenin OR styptirenal OR supracapsulin OR supranephrene OR supranephryn OR supranol OR suprarenaline OR suprarenin OR suprarenine OR suprel OR surenine OR surrenine OR susphrine OR symjepi OR sympathin OR takamina OR tonogen OR trenamist OR vasoconstrictine OR vasodrine OR vasotonin OR weradren)) OR (TITLE-ABS-KEY (norepinephrin* OR arterenol OR levarterenol OR levonor OR levonorepinephrine OR levophed OR noradrenalin* OR adrenor OR alginodia OR arterenal OR arterenol OR baycain-green OR neomelubrin OR noradrec OR noradrine OR norexadrin OR revarterenol OR sympathin)) OR (TITLE-ABS-KEY (dopamin* OR hydroxytyramine OR intropin OR cardiopal OR cardiosteril OR catabon OR dihydroxyphenylethylamine OR docard OR dopamex OR dopaminex OR dopaminum OR dopastat OR dopinga OR dopmin OR drynalken OR dynatra OR dynosgiludop OR inopan OR inopin OR inotropin OR inovan OR levodopamine OR revivan OR tensamin OR uramin)) OR (TITLE-ABS-KEY ((angiotensin W/1 (“2” OR ii OR amide)) OR delivert OR giapreza OR hypertensin

OR saralasin OR sarile)) OR (TITLE-ABS-KEY (terlipresin* OR terlipressin* OR terlypressin* OR glipressin* OR glycylypressin* OR glypressin* OR lucassin OR remestyp OR stemflova OR tglvp OR terlivaz OR triglycyllypressin OR triglycyllysylvasopressin OR triglycylvasopressin OR variquel)))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#12	#1 AND #2 AND #11
#11	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#10	TS=(terlipresin* or terlipressin* or terlypressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or tglvp or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllysylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel)
#9	TS=((angiotensin NEAR/1 ("2" or II or amide)) or delivert or giapreza or hypertensin or saralasin or sarile)
#8	TS=(dopamin* or hydroxytyramine or intropin or cardiopal or cardiosteril or catabon or dihydroxyphenylethylamine or docard or dopamex or dopaminex or dopaminum or dopastat or dopinga or dopmin or drynalken or dynatra or dynosgiludop or inopan or inopin or inotropin or inovan or levodopamine or revivan or tensamin or uramin)
#7	TS=(norepinephrin* or arterenol or levarterenol or levonor or levonorepinephrine or levophed or noradrenalin* or adrenor or alginodia or arterenal or arterenol or baycain-green or neomelubrin or noradrec or noradrine or norexadrin or revarterenol or sympathin)
#6	TS=(epinephrin* or racepinephrine or adrenalin* or epifrin or epitrate or lyophrin or micronefrin or micronephrine or vaponefrin or adnephrin* or adrenal-hydrochloride or adrenamine or adrenapax or adrenazin or adrenine or adrin* or advaradin or asthmahaler or balmadren or biorenine or bosmin or bronitin or bronkaid or chelafrin or drenamist or dylephrin or dyspne-inhal or epiglauftrin or epimephrine or epinephran or epirenamine or epirenan or exadrin or glaucou or glaucosan or glaufrin or glin-epin or glycirenan or haemostatin or hemisine or hemostasin or hemostatitn or hypernephrin or isopto-epinal or levoadrenalin* or levoepinephrine or levorenin or levorenine or methylaminoethanolcatechol or methylarterenol or mucidrina or myosthenine or methylnoradrenalin or neffy or nephridine or nieraline or paranephrin or posumin or primatene or renaglandin or renaglandulin or renaleptine or renalin* or renoforn or renostypticin or renostyptin or scurenaline or simplene or soladren or sphymogenin or styptirenal or supracapsulin or supranephrene or supranephrin or supranol or suprarenaline or suprarenin or suprarenine or suprel or surenine or surrenine or susphrine or symjepi or sympathin or takamina or tonogen or trenamist or vasoconstrictine or vasodrine or vasotonin or weradren)
#5	TS=(Phenylephrine or Etilefrin* or metaoxedrin or metasymphatol or mezaton or neosynephrin* or adrianol or albalon oralconefrin or almefrin or anosin or biomidrin or biomydrin or biorphen or davinefrina or derizene or despec or disneumon or dristan or drosin or efrin or efrisel or fenefrin or fenylephrine or idrianol or immphentiv or isonefrine or isophrin* or isoptofrin or synephrine or phenylefrine or lexatol or mesaton* or meta-symphatol or metaoxedrin* or metasynephrine or mirazul or mydfrin or sinefrina or neofrin or neooxedrine or neophryn or neosynephrin or neosynesis* or optistin or phenoptic or phenylefrine or phenylephedrine or prefrin or rictasol or rhinall or sucraphen or vazculep or visadron or vistafrin or vistosan or adrenam or adrianol or bioflutin or cardanat or circupon or effortil or efortil or ethyladrianol or ethylnorphenylephrine or ethylphenylephrine or fetanol or phetanol or thomasin)
#4	TS=(vasopressin* or antidiuretic-hormone* or anti-diuretic-hormone* or ADH or AVP or beta-hypophamine or diapid or lypressin or ornipressin or orpressin or pitressin or postacton or pressyn or vasophysin or vasopin or vasostrict or vassopressin* or argipressin or copeptin or desmopressin* or adin or adiuretin or concentraid or dav-ritter or DDAVP or deaminovasopressin or defrin or desmirin or desmogalen or desmomelt or desmopresina or desmospray or desmotab* or desurin or emosint or enupresol or minirin* or minrin or minurin or miram or nictur or niwinas or nocurna or noctisson or noctiva or nocturin or nocutil or nokdirna or noqdirna or noqturina or nordurine or novidin or nucotil or octim or octostim or presinex or pseurin or stimate or wetirin or felypressin or felipressin or felypressin or octapressin* or octopressin or lypressin* or dialip or diapid or lysinevasopressin or lysopressin or postacton or syntopressin or orgipressin or pressinoic-acid or selepressin or terlipressin* or glipressin* or glycylypressin* or glypressin* or lucassin or remestyp or stemflova or terlipresin* or terlivaz or triglycyllypressin or triglycyllysylvasopressin or triglycylvasopressin or variquel)
#3	TS=(vasoactive or vasoconstrict* or vasopressor* or pressor*)
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergicent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	Dengue or DENV (Topic) or (Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever (Topic) (Topic)

Dengue and the use of antiaggregants, anticoagulants and reversal agents

Databases & Registers	# of initial hits
Central	16
ClinicalTrials.gov	4
Embase	15
ICTRP	0
Medline	3
SciELO	0
Scopus	1
Web of Science	4
Totals	43

Duplicates Removed by Covidence - 8

Clinical Trials Registry Results (if using a [more detailed PRISMA diagram](#)) – 20

Search strategies for the article appendix:

ClinicalTrials.gov (2000+):

dengue AND (anticoagulant OR antithrombotic OR antithrombin OR antithrombocytic OR “clotting inhibitor” OR “platelet inhibitor” OR antiplatelet OR (thrombocyte AND inhibitor) OR heparin OR hirudin OR coumadin OR warfarin OR aspirin)

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) via Ovid (1991+):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,hw,ti.	894
2	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,hw,ti.	29,787
3	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluidione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or bufloxedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinpyrazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniol or triflusal or trombodipine).ab,hw,ti.	40,334

#	Query	Results from 22 Feb 2024
4	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitrin or yagin or abelacimab or asundexian or clavatine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecogatrán or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatrán or flovagatrán or hirudin or hirugen or inogatrán or lepirudin or melagatrán or piperidide or napsagatrán or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofgatrán or tanogitrán or ximelagatrán or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoido or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin or idraparin or nadroparin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,hw,ti.	13,437
5	(abciximab or albolabrin or arginylglycylsartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofiban or eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,hw,ti.	1,793
6	or/2-5	60,850
7	1 and 6	16

Embase via Ovid (1974+):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	exp Dengue virus/ or exp dengue/	37,477
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti,dq.	36,812
3	or/1-2	43,050
4	emergency ward/ or hospital emergency service/ or emergency physician/ or emergency medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergent*).ab,kf,ti,dq,ox,hw,jx. or (ED or ER).ti.	426,612
5	exp anticoagulant agent/ or antithrombocytic agent/ or anticoagulant therapy/	821,182
6	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	462,187
7	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluidione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafregrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinyprazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniol or triflusal or trombodipine).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	688,506

#	Query	Results from 22 Feb 2024
8	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavatadine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoid or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin or idraparin or nadroparin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	257,463
9	(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofiban or eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,kf,ti,dq,dy,tn.	25,600
10	or/5-9	1,122,702
11	3 and 4 and 10	25
12	limit 11 to (english or portuguese or spanish)	24
13	limit 12 to conference abstract	9
14	12 not 13	15

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) from the World Health Organization (2005+) – *standard interface*:

dengue AND (anticoag* OR antithromb* OR clotting-inhibitor OR platelet-inhibitor OR antiplatelet* OR (thrombocyte AND inhibitor) OR heparin OR hirudin OR coumadin OR warfarin OR aspirin)

MEDLINE via Ovid (1946+ and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) Daily):

#	Query	Results from 22 Feb 2024
1	exp Dengue/ or Dengue Virus/	19,848
2	(Dengue or DENV or ((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) adj1 fever)).ab,kf,ti.	29,172
3	or/1-2	30,211
4	Emergency Service, Hospital/ or Emergency Medicine/ or (((emergency or A-and-E or A-E or AE or A&E or A-&-E) adj2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) or urgent-care or emergicent*).ab,kf,ti,hw,jw. or (ED or ER).ti.	264,091
5	exp Anticoagulants/ or Platelet Aggregation Inhibitors/	278,076
6	(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or ((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or fibrinogen or factor or glycoprotein) adj1 (inhibit* or antagonist* or block*)) or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT).ab,kf,ti,nm.	258,084

#	Query	Results from 22 Feb 2024
7	(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluindione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapset or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancred or applaggin or aprosulate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbrogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinpyrazone or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostinil or triflusal or trombodipine).ab,kf,ti,nm.	306,108
8	(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavataidine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparinux or idraparinux or nadropanin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin).ab,kf,ti,nm.	98,328
9	(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar).ab,kf,ti,nm.	10,653
10	or/5-9	614,013
11	3 and 4 and 10	3
12	limit 11 to (english or portuguese or spanish)	3

SciELO via Clarivate (2002+)

#8	#1 AND #2 AND #7
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
#6	TS=(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar)
#5	TS=(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavataidine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or embolex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparinux or idraparinux or nadropanin or necuparanib or parnaparin or reviparin or semuloparin or sevuparin or tedelparin or tinzaparin)

#4	TS=(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodio or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodi* or coumarin or cumarina or defibrotide or dextran-sulfat* or diphenadione or fluindione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapsel or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulate or aspirin* or ataprost or atopaxar or beraprost or buflomedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamicogrel or pamicogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafigrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinyprazole or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostinil or triflusal or trombodipine)
#3	((TS=((anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiaggente* or anti-agregante* or antiplatelet* or anti-platelet* or antiplaquetario* or DAPT))) OR TS=((trombin* NEAR/1 inhibi*))) OR TS=((platelet* or plaqueta* or thromb* or trombin* or coagulat* or clot* or coágul* or fibrinogen* or factor* or fator or glycoprotein or glicoproteina*) NEAR/1 (inhibi* or antagonist* or block* or bloquea*))
#2	TS=(emergenc*) OR SO=(emergenc*)
#1	TS=(Dengue)

Scopus via Elsevier (1788+):

((TITLE-ABS-KEY (dengue OR denv) OR TITLE-ABS-KEY ((aden OR bouquet OR break-bone OR breakbone OR dandy OR solar OR sun OR bangkok OR thai OR philippine* OR filipin* OR singapore*) W/1 fever))) AND ((TITLE-ABS-KEY ((emergency OR a-and-e OR a-e OR ae OR a&e OR a-&-e) W/2 (department* OR medicine OR room* OR unit* OR ward*)) OR TITLE-ABS-KEY (urgent-care OR emergent*) OR TITLE (ed OR er) AND SRCTITLE (emergency))) AND (((TITLE-ABS-KEY ((anticoagula* OR anti-coagula* OR antithromb* OR anti-thromb* OR antiaggregant* OR anti-aggregant* OR antiplatelet* OR anti-platelet* OR dapt)) OR TITLE-ABS-KEY (thrombin* W/1 inhibi*) OR TITLE-ABS-KEY ((platelet* OR thromb* OR coagulat* OR clot* OR fibrinogen* OR factor OR glycoprotein) W/1 (inhibi* OR antagonist* OR block*))) OR (TITLE-ABS-KEY (anisindione OR anpocogin OR antivitamin-k OR anti-vitamin-k OR apolate-sodium OR beciparcil OR chlorophacinone OR citrate-trisodium OR coumarin OR defibrotide OR dextran-sulfate OR diphenadione OR fluindione OR ghilanten OR glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase OR glycosaminoglycan-polysulfate OR heparin* OR iliparcil OR inclacumab OR mopidamol OR naroparcil OR phenindione OR tecarfarin OR torapsel OR tretoquinol OR uproleselan OR acetylsalicylic-acid OR pseudoephedrine OR ajoene OR aloxiprin OR alprostadil-alfadex OR anagrelide OR ancrod OR applaggin OR aprosulate OR aspirin OR ataprost OR atopaxar OR beraprost OR buflomedil-pyridoxal-phosphate OR cangrelor OR caplacizumab OR cicaprost OR cilostazol OR ciprostone OR clopidogrel OR cryptolepine OR dazoxiben OR dehydrocilostazol OR dermatan OR dextran OR dipyridamole OR elinogrel OR enfenamic-acid OR esuberaprost OR glenzocimab OR heparan-sulfate OR ifetroban OR iloprost OR imolamine OR indobufen OR isbogrel OR itazigrel OR linotroban OR lixazinone OR mipitroban OR nafazatrom OR naxaprostene OR octimibate OR oxagrelate OR pamicogrel OR pamicogrel OR pentosan-polysulfate OR pentoxifylline OR picotamide OR piracetam OR plafibrade OR prasugrel OR prostacyclin OR rafigrelide OR regrelor OR samixogrel OR sarpogrelate OR satigrel OR selatogrel OR sulfinyprazole OR taprostene OR taprostene OR temanogrel OR terbogrel OR terutroban OR ticagrelor OR ticlopidine OR treprostinil OR triflusal OR trombodipine)) OR (TITLE-ABS-KEY (annexin* OR calphobindin OR dianexin OR lipocortin OR synexin OR antistasin OR apixaban OR betrixaban OR darexaban OR edoxaban OR eribaxaban OR fidexaban OR letaxaban OR otamixaban OR razaxaban OR rivaroxaban OR tanogitran OR yagin OR abelacimab OR asundexian OR clavatine OR fasxiator OR fesomersen OR frunexian OR gruticibart OR milvexian OR osocimab OR garadacimab OR pegnivacogin OR caplacizumab OR thrombomodulin OR sothrombomodulin OR thrombomodulin OR argatroban OR atecagatran OR bivalirudin OR bothrojaracin OR desulfatohirudin OR dextro-phenylalanylprolylargininal OR dysinosin OR efegatran OR flovagatran OR hirudin OR hirugen OR inogatran OR lepirudin OR melagatran OR piperidide OR napsagatran OR odiparcil OR pegmusirudin OR pegmusirudin OR sofigatran

OR tanogitran OR ximelagatran OR thrombomodulin OR acenocoumarolor OR brodifacoum OR bromadiolone OR cloricromen OR coumafosor OR coumatetralyl OR coumetarol OR dicoumarol OR difenacoum OR ethyl-biscoumacetate OR flocoumafen OR galbanic-acid OR phenprocoumon OR phepromaron OR tiocloamarol OR warfarin OR dociparstat OR hirudoid OR roneparstat OR suleparoide OR adomiparin OR antixarin OR ardeparin OR bemiparin OR certoparin OR dalteparin OR danaparoid OR deligoparin OR emborex OR enoxaparin OR fondaparinux OR idrabiotaparin OR idraparin OR nadroparin OR necuparanib OR parnaparin OR reviparin OR semuloparin OR sevuparin OR tedelparin OR tinzaparin)) OR (TITLE-ABS-KEY (abciximab OR albolabrin OR arginylglycylaspartylserine OR bitistatin OR carafiban OR contortrostatin OR disintegrin OR echistatin OR elarofibanor AND eptifibatide OR fradafiban OR gantofiban OR kistrin OR lamifiban OR lefradafiban OR lotrafiban OR cyclohexylalaninamide OR orbofiban OR roxifiban OR sibrafiban OR tadocizumab OR tirofiban OR triflavin OR trigramin OR xemilofiban OR zalunfiban OR vorapaxar)))

Web of Science Core Collection via Clarivate Analytics (Science Citation Index Expanded 1975+ & Emerging Sources Citation Index 2015+):

#8	#1 AND #2 AND #7
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
#6	TS=(abciximab or albolabrin or arginylglycylaspartylserine or bitistatin or carafiban or contortrostatin or disintegrin or echistatin or elarofibanor eptifibatide or fradafiban or gantofiban or kistrin or lamifiban or lefradafiban or lotrafiban or cyclohexylalaninamide or orbofiban or roxifiban or sibrafiban or tadocizumab or tirofiban or triflavin or trigramin or xemilofiban or zalunfiban or vorapaxar)
#5	TS=(annexin* or calphobindin or dianexin or lipocortin or synexin or antistasin or apixaban or betrixaban or darexaban or edoxaban or eribaxaban or fidexaban or letaxaban or otamixaban or razaxaban or rivaroxaban or tanogitran or yagin or abelacimab or asundexian or clavatadine or fasxiator or fesomersen or frunexian or gruticibart or milvexian or osocimab or garadacimab or pegnivacogin or caplacizumab or thrombomodulin or sothrombomodulin or thrombomodulin or argatroban or atecagatran or bivalirudin or bothrojaracin or desulfatohirudin or dextro-phenylalanylprolylargininal or dysinosin or efegatran or flovagatran or hirudin or hirugen or inogatran or lepirudin or melagatran or piperidide or napsagatran or odiparcil or pegmusirudin or pegmusirudin or sofigatran or tanogitran or ximelagatran or thrombomodulin or acenocoumarolor or brodifacoum or bromadiolone or cloricromen or coumafosor or coumatetralyl or coumetarol or dicoumarol or difenacoum or ethyl-biscoumacetate or flocoumafen or galbanic-acid or phenprocoumon or phepromaron or tiocloamarol or warfarin or dociparstat or hirudoid or roneparstat or suleparoide or adomiparin or antixarin or ardeparin or bemiparin or certoparin or dalteparin or danaparoid or deligoparin or emborex or enoxaparin or fondaparinux or idrabiotaparin OR idraparin OR nadroparin OR necuparanib OR parnaparin OR reviparin OR semuloparin OR sevuparin OR tedelparin OR tinzaparin)
#4	TS=(anisindione or anpocogin or antivitamin-K or anti-vitamin-K or apolate-sodium or beciparcil or chlorophacinone or citrate-trisodium or coumarin or defibrotide or dextran-sulfate or diphenadione or fluindione or ghilanten or glycerophosphoinositol-inositolphosphodiesterase or glycosaminoglycan-polysulfate or heparin* or iliparcil or inclacumab or mopidamol or naroparcil or phenindione or tecarfarin or torapsel or tretoquinol or uproleselan or acetylsalicylic-acid or pseudoephedrine or ajoene or aloxiprin or alprostadil-alfadex or anagrelide or ancrod or applaggin or aprosulatate or aspirin or ataprost or atopaxar or beraprost or bufloxedil-pyridoxal-phosphate or cangrelor or caplacizumab or cicaprost or cilostazol or ciprostone or clopidogrel or cryptolepine or dazoxiben or dehydrocilostazol or dermatan or dextran or dipyridamole or elinogrel or enfenamic-acid or esuberaprost or glenzocimab or heparan-sulfate or ifetroban or iloprost or imolamine or indobufen or isbogrel or itazigrel or linotroban or lixazinone or mipitroban or nafazatrom or naxaprostene or octimibate or oxagrelate or pamcogrel or pamcogrel or pentosan-polysulfate or pentoxifylline or picotamide or piracetam or plafibrade or prasugrel or prostacyclin or rafagrelide or regrelor or samixogrel or sarpogrelate or satigrel or selatogrel or sulfinyprazole or taprostene or taprostene or temanogrel or terbogrel or terutroban or ticagrelor or ticlopidine or treprostiniil or triflusal or trombodipine)
#3	(TS=(anticoagula* or anti-coagula* or antithromb* or anti-thromb* or thrombin-inhibit* or antiaggregant* or anti-aggregant* or antiplatelet* or anti-platelet* or DAPT)) OR TS=((platelet* or thromb* or coagulat* or clot* or factor or glycoprotein) NEAR/1 (inhibit* or antagonist* or block*))
#2	TS=((emergency or A-and-E or A-E or A&E or A-&E) NEAR/2 (department* or medicine or room* or unit* or ward*)) OR TS=(urgent-care or emergent*) OR TI=(ED or ER) OR SO=(emergency)
#1	TS=(Dengue or DENV) or TS=((Aden or bouquet or break-bone or breakbone or dandy or solar or sun or Bangkok or Thai or Philippine* or Filipin* or Singapore*) NEAR/1 fever)

Efeito de uma pandemia sobre a capacidade de resiliência de médicos brasileiros trabalhadores da linha de frente

Effect of a pandemic on the resilience of Brazilian frontline doctors

VITOR MACHADO BENINCÁ¹, LOUYZE SOUZBACH¹,
SILVIO BIANCO CONSOLARO², ALEXANDRA IOPPI ZUGNO¹

¹Laboratório de Psiquiatria Translacional, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brasil.

²Departamento de Emergência, Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, Araçatuba, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Analisar a capacidade de resiliência dos médicos brasileiros e, conseqüentemente, seus impactos pela pandemia da Covid-19. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva, analisado no momento de maior número de casos da população geral e de maior procura por serviços de saúde por queixas respiratórias (julho a outubro de 2021) e comparado a um período de queda de casos e maior controle da pandemia (setembro a outubro de 2022). A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário virtual, e os dados foram computados pelo software Bioestat versão 5.0. Os parâmetros utilizados foram diferença média e desvio-padrão dos níveis de síndrome de burnout. **Resultados:** Os participantes possuíam, em média, 38 anos e meio, 62% eram mulheres e, dentre elas, 55% eram casadas. Grande parte consumia álcool regularmente durante a semana e possuía tempo médio de carreira de 12,4 anos. Um terço estava associado a um tipo de doença psiquiátrica (como depressão e ansiedade), e 30% tinham perdido algum familiar por Covid-19. Assim, de acordo com as alterações vistas em relação à resiliência de um ano para o outro, foi demonstrada perda da capacidade de resiliência no pós-pandemia. **Conclusão:** A resiliência do médico brasileiro é semelhante a de colegas de outras partes do mundo. No entanto, a pandemia foi um fator independente na piora da capacidade.

Descritores: Pandemias, Covid-19, Resiliência psicológica

ABSTRACT

Objective: To analyze the resilience capacity of Brazilian doctors and, consequently, their impacts due to the Covid-19 pandemic. **Methods:** Prospective cohort study, analyzed at the time of the highest number of cases in the general population and the greatest demand for health services due to respiratory complaints (July to October 2021) and compared to a period of falling cases and greater control of the pandemic (September to October 2022). Data collection was carried out using a virtual questionnaire, and the data were computed using the Bioestat software version 5.0. The parameters used were mean difference and standard deviation of burnout syndrome levels. **Results:** Participants were, on average, 38 and a half years old, 62% were women and, among them, 55% were married. Most consumed alcohol regularly during the week and had an average career length of 12.4 years. A third were associated with a type of psychiatric illness (such as depression and anxiety), and 30% had lost a family member to Covid-19. Thus, according to the changes seen in relation to resilience from one year to the next, a loss of resilience capacity was demonstrated in the post-pandemic period. **Conclusion:** The resilience of Brazilian doctors is similar to that of colleagues from other parts of the world. However, the pandemic was an independent factor in worsening capacity.

Keywords: Pandemics; Covid-19; Resilience, psychological

Recebido: 16/4/2024 • Aceito: 14/6/2024




Autor correspondente:

Vitor Machado Benincá
E-mail: vitormbeninca@gmail.com

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Benincá VM, Souzbach L, Consolaro SB, Zugno AI. Efeito de uma pandemia sobre a capacidade de resiliência de médicos brasileiros trabalhadores da linha de frente. JBMEDE. 2024;4(2):e24019.

Vitor Machado Benincá:  0000-0002-6487-1433; Louyze Souzbach:  0000-0002-0710-2320; Silvio Bianco Consolaro:  0009-0004-9625-8539; Alexandra Ioppi Zugno:  0000-0001-6658-6444

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.205

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



INTRODUÇÃO

Em 23 de março de 2021, o Brasil apresentou mais de 12 milhões de casos confirmados da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19), mais de 10 milhões de casos recuperados e mais de 300 mil mortes em decorrência dela.¹

Uma pandemia não só coloca em risco a vida das pessoas e a segurança da propriedade, mas também tem um impacto negativo na saúde mental. Doenças como ansiedade e depressão têm a incidência aumentada na população por inteiro.² Nessa situação de indisponibilidade de tratamentos e vacinação ainda em fase precoce, mudanças sociais e comportamentais são altamente recomendadas para controlar a saúde física e mental.³

Estudo italiano envolvendo amostra de 6.314 pessoas da população geral, mostrou que cerca de um terço dos participantes relatou moderada a extrema depressão, ansiedade e/ou estresse.⁴ Outro estudo descobriu que mais da metade da população italiana sofreu insônia durante as medidas restritivas após a Covid-19.⁵ No entanto, nem todos os indivíduos expostos às situações de crise desenvolvem tais sintomas, sendo a resiliência fator protetor de doenças mentais.⁶

Uma população específica sob maior risco de consequências psicológicas drásticas era a dos trabalhadores da linha de frente. Entender sua capacidade de passar por esse momento estressor é importante para cuidar de quem cuida da saúde dos outros.

A resiliência é a capacidade do indivíduo de lidar com as adversidades e tem sido demonstrada por reduzir o impacto de eventos traumáticos. Ela pode ser compreendida como um processo de adaptação positiva a uma situação estressante, frente a uma interação interpessoal estabelecida. A resiliência varia de pessoa para pessoa e depende de vários fatores. As estratégias para lidar com a pandemia atual que foram identificadas são otimismo, apoio social e permanência efetiva, evitando sobrecarga de informações e mantendo a comunicação *on-line*.⁶

A Escala de Resiliência de 14 itens (RS-14) usada neste estudo é uma avaliação de resiliência em 14 itens derivada de escala de resiliência original de Wagnild e Young, de 1993.⁷ Este questionário é amplamente utilizado na literatura.

Este estudo teve por objetivo analisar a capacidade de resiliência dos médicos brasileiros e, consequentemente, seus impactos pela pandemia da Covid-19.

MÉTODOS

Estudo de coorte prospectiva realizado com questionário virtual. A população estudada foi formada por médicos emergencistas em atividade durante a pandemia. O período analisado compreendeu um momento de alta de casos da população geral e de alta demanda por serviço de saúde por queixas respiratórias (julho a outubro de 2021) e foi comparado a um período de redução de casos e maior controle da pandemia, com retorno à rotina convencional de trabalho pré-pandemia (setembro a outubro de 2022).

Os instrumentos, a serem respondidos via aplicativo *Google Forms*, foram compostos de três partes: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), questionário clínico e RS-14.

O link gerado pelo aplicativo foi enviado por *e-mail* aos médicos emergencistas cadastrados no banco de dados da Associação Brasileira de Medicina de Emergência (Abramede), encaminhado via *WhatsApp* para grupos compostos de médicos emergencistas de todo o país e coordenadores de residências médicas de medicina de emergência e estimulados pessoalmente pelo pesquisador em eventos presenciais que tivesse a presença de médicos emergencistas.

O questionário clínico adaptado foi composto de idade, sexo, estado civil, presença de filhos, com quem residia, história de tabagismo ou consumo de álcool, experiência de trabalho, especialidade médica, histórico de doença psiquiátrica, comorbidade médicas e histórico familiar de infecção por Covid-19.⁸

O instrumento adotado neste estudo para medir a capacidade de resiliência foi o RS-14 que é uma avaliação de resiliência em 14 itens derivada de escala de resiliência original de Wagnild e Young, 1993. Este questionário é amplamente utilizado na literatura. Compreende quanto maior o seu número de resposta, maior a capacidade de se adaptar as mudanças drásticas e desagradáveis do ambiente

social. Os respondentes do RS-14 foram solicitados a declarar o grau em que concordavam ou discordavam de cada item em uma escala do tipo Likert de um a sete pontos, em que um é discordo totalmente e sete, concordo totalmente. Nesta pesquisa, adotamos a versão italiana⁹ deste questionário.

O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado com o *software* Bioestat versão 5.0. Os parâmetros utilizados foram diferença média e desvio-padrão dos níveis de síndrome de *burnout* ($10,00 \pm 5,00$). Os valores basais estavam de acordo com a literatura de outras partes do mundo. Os valores esperados foram obtidos a partir da hipótese do investigador em conformidade com referências pesquisadas.¹⁰⁻¹³

Foram utilizados níveis de significância α de 0,001 e β de 0,10 (poder de 90%), o que resultou em amostra mínima inicial de 17 indivíduos. Em seguida, fez-se um carregamento amostral estimando perda amostral de 20% dos participantes da amostra ao fim do seguimento, o que totalizou necessidade de amostra mínima de 22 indivíduos.

RESULTADOS

Após o envio dos questionários, durante os meses de julho a setembro de 2021, 41 médicos emergencistas retornaram as respostas, os quais receberam novamente o mesmo formulário para ser respondido no período de agosto a setembro de 2022; 29 médicos responderam o questionário pela segunda vez, e quatro deles não assinalaram corretamente suas identificações e não puderam ser incluídos no estudo (**Figura 1**).

A **tabela 1** demonstra as principais características atribuíveis aos entrevistados. Eles possuíam idade média de 38 anos e meio, com desvio-padrão de 7,83. Em relação ao sexo, 62% eram mulheres. A maioria (55%) era casada. Boa parcela consumia álcool regularmente durante a semana. Os profissionais possuíam um tempo de carreira média de 12,4 anos, com desvio-padrão de 6,9 anos. Um terço dos entrevistados já possuía algum tipo de doença psiquiátrica (depressão e ansiedade em sua maioria). Ainda, 30% perderam algum familiar por Covid-19.

Tabela 1. Caracterização da amostra com todos os 29 respondedores

Característica	n=29	Desvio-padrão
Idade média	38,52	7,83
Sexo feminino	18 (62)	
Estado civil		
Solteiro	10 (34)	
Casado	16 (55)	
Divorciado	3 (10)	
Possuir filhos	16 (55)	
Tabagismo	0	
Consumo de álcool > 2 vezes na semana	8 (27,5)	
Tempo de formação (anos)	12,4	6,9
Doença psiquiátrica		
Não	19 (65)	
Depressão	5 (17)	
Transtorno de ansiedade	5 (17)	
Perdeu algum familiar por Covid-19	10 (30)	

Resultados expressos por média ou n (%).

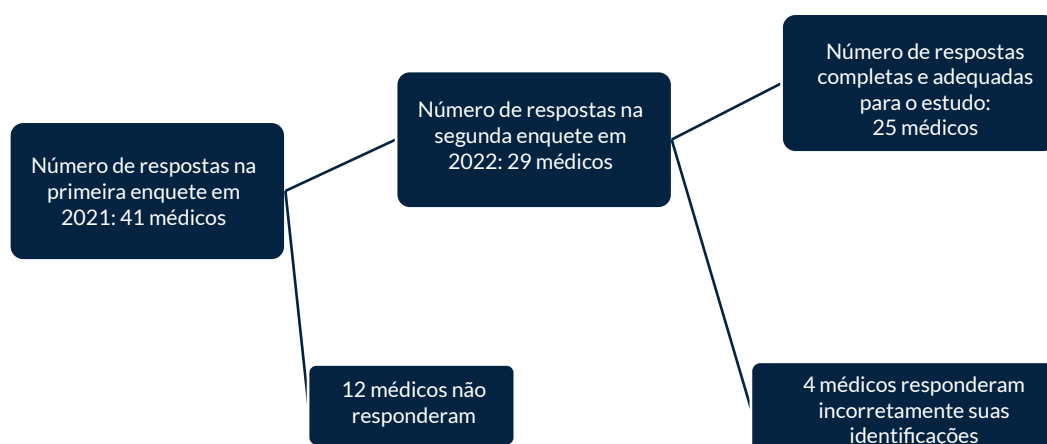


Figura 1. Fluxograma de coleta de dados e seu seguimento.

A **tabela 2** demonstra as alterações vistas em relação a resiliência de um ano para o outro. Em 2021 tivemos média de 75,16 pontos com desvio-padrão de 10,64 e, em 2022, média de 72,48 pontos, com desvio padrão de 9,86, demonstrando perda da capacidade de resiliência no pós-pandemia.

Tabela 2. Questionário aplicado aos médicos da linha de frente durante o momento de maior pico da pandemia, em 2021, comparado aos mesmos profissionais um ano após fora do período crítico, de acordo com a Escala de Resiliência de 14 itens

	Média ± DP, Mediana (AIQ), n = 25		Valor - p*
	2021	2022	
RS-14	75,16 ± 10,64	72,48 ± 9,86	0,061

n (%), n = 25

* Valores obtidos após o teste T de Wilcoxon.

DP: desvio-padrão; AIQ: amplitude interquartil; RS-14: Escala de Resiliência de 14 itens.

DISCUSSÃO

É compreensível que esses profissionais, no âmbito de suas atividades laborais, sofram mais impacto emocional do que os trabalhadores de outras áreas que não estavam lidando diretamente com doentes de uma doença nova, com altíssima virulência e pouca informação, até aquele momento. Estudos iniciais mostraram que esses profissionais já demonstravam alterações de sono e humor com o passar do tempo durante a pandemia. Entender seu real estado psicológico e o impacto que a mudança de rotina súbita traz para os médicos atuantes na linha de frente é necessário, para manter e ampliar a qualidade serviço prestado à população.⁴

Os entrevistados aparentemente perderam sua capacidade de resiliência após o evento. A resiliência é descrita como a capacidade de “pular fora” de experiências emocionais negativas e adotar soluções para as demandas de experiências estressantes, algo que parece extremamente necessário quando se trabalha na linha de frente da área da saúde durante um período de pandemia. Outra análise feita por meio da RS-14 na Itália indicou que a capacidade de resiliência de 102 trabalhadores da saúde na pandemia e seus números foram semelhantes ao

encontrado no atual estudo. Os italianos apresentavam capacidade média de resiliência de 75,85 (desvio-padrão de 12,27) enquanto os brasileiros apresentavam 75,9 (desvio-padrão 10,2).¹³ Após passar por um longo período agressivo a saúde mental é possível que os médicos trabalhadores da linha de frente tenham perdido sua capacidade de resiliência psicológica e novos valores tenham aflorado.

CONCLUSÃO

A resiliência do médico brasileiro é semelhante a de colegas de outras partes do mundo, entretanto a pandemia foi um fator independente associado à piora da capacidade. São necessários mais estudos e maior número de entrevistados para entender melhor as características individuais atribuíveis a esse prejuízo.

REFERÊNCIAS

1. Coronavírus Brasil. Painel Coronavírus. 2021 citado 2024 Jun 3]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
2. Zhang XR, Huang QM, Wang XM, Cheng X, Li ZH, Wang ZH, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms, and association with epidemic-related factors during the epidemic period of Covid-19 among 123,768 workers in China: A large cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2020;277:495-502.
3. Pham KM, Pham LV, Phan DT, Tran TV, Nguyen HC, Nguyen MH, et al. Healthy Dietary Intake Behavior Potentially Modifies the Negative Effect of Covid-19 Lockdown on Depression: A Hospital and Health Center Survey. *Front Nutr.* 2020;7:581043.
4. Lenzo V, Bordino V, Bonanno GA, Quattropani MC. Understanding the role of regulatory flexibility and context sensitivity in preventing burnout in a palliative home care team. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233173.
5. Lenzo V, Quattropani MC, Sardella A, Martino G, Bonanno GA. Depression, anxiety, and stress among healthcare workers during the Covid-19 outbreak and relationships with expressive flexibility and context sensitivity. *Front Psychol.* 2021;12:623033.
6. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the Covid-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5514.
7. Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas.* 1993 Winter;1(2):165-78.
8. Ayres M, Ayres Júnior M, Ayres DL, Santos AA. Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: Bioestat, Ong Mamirauá; 2007.
9. Callegari C, Bertù L, Lucano M, Ielmini M, Braggio E, Vender S. Reliability and validity of the Italian version of the 14-item Resilience Scale. *Psychol Res Behav Manag.* 2016;9:277-84.
10. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):e14.
11. Lenzo V, Bordino V, Bonanno GA, Quattropani MC. Understanding the role of regulatory flexibility and context sensitivity in preventing burnout in a palliative home care team. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233173.

12. Jiang LC, Yan YJ, Jin ZS, Hu ML, Wang L, Song Y, et al. The Depression Anxiety Stress Scale-21 in Chinese Hospital Workers: Reliability, Latent Structure, and Measurement Invariance Across Genders. *Front Psychol.* 2020;11:247. Erratum in: *Front Psychol.* 2020;11:741. Erratum in: *Front Psychol.* 2022;13:899246.
13. Di Monte C, Monaco S, Mariani R, Di Trani M. From Resilience to Burnout: Psychological Features of Italian General Practitioners During Covid-19 Emergency. *Front Psychol.* 2020;11:567201.

Effect of a pandemic on the resilience of Brazilian frontline doctors

Efeito de uma pandemia sobre a capacidade de resiliência de médicos brasileiros trabalhadores da linha de frente

VITOR MACHADO BENINCÁ¹, LOUYZE SOUZBACH¹,
SILVIO BIANCO CONSOLARO², ALEXANDRA IOPPI ZUGNO¹

¹Translational Psychiatry Laboratory, Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, SC, Brazil.

²Emergency Department, Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium, Araçatuba, SP, Brazil.

ABSTRACT

Objective: To analyze the resilience capacity of Brazilian doctors and, consequently, their impacts due to the Covid-19 pandemic. **Methods:** Prospective cohort study, analyzed at the time of the highest number of cases in the general population and the greatest demand for health services due to respiratory complaints (July to October 2021) and compared to a period of falling cases and greater control of the pandemic (September to October 2022). Data collection was carried out using a virtual questionnaire, and the data were computed using the Bioestat software version 5.0. The parameters used were mean difference and standard deviation of burnout syndrome levels. **Results:** Participants were, on average, 38 and a half years old, 62% were women and, among them, 55% were married. Most consumed alcohol regularly during the week and had an average career length of 12.4 years. A third were associated with a type of psychiatric illness (such as depression and anxiety), and 30% had lost a family member to Covid-19. Thus, according to the changes seen in relation to resilience from one year to the next, a loss of resilience capacity was demonstrated in the post-pandemic period. **Conclusion:** The resilience of Brazilian doctors is similar to that of colleagues from other parts of the world. However, the pandemic was an independent factor in worsening capacity.

Keywords: Pandemics; Covid-19; Resilience, psychological

RESUMO

Objetivo: Analisar a capacidade de resiliência dos médicos brasileiros e, conseqüentemente, seus impactos pela pandemia da Covid-19. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva, analisado no momento de maior número de casos da população geral e de maior procura por serviços de saúde por queixas respiratórias (julho a outubro de 2021) e comparado a um período de queda de casos e maior controle da pandemia (setembro a outubro de 2022). A coleta de dados foi realizada por meio de um questionário virtual, e os dados foram computados pelo software Bioestat versão 5.0. Os parâmetros utilizados foram diferença média e desvio-padrão dos níveis de síndrome de burnout. **Resultados:** Os participantes possuíam, em média, 38 anos e meio, 62% eram mulheres e, dentre elas, 55% eram casadas. Grande parte consumia álcool regularmente durante a semana e possuía tempo médio de carreira de 12,4 anos. Um terço estava associado a um tipo de doença psiquiátrica (como depressão e ansiedade), e 30% tinham perdido algum familiar por Covid-19. Assim, de acordo com as alterações vistas em relação à resiliência de um ano para o outro, foi demonstrada perda da capacidade de resiliência no pós-pandemia. **Conclusão:** A resiliência do médico brasileiro é semelhante a de colegas de outras partes do mundo. No entanto, a pandemia foi um fator independente na piora da capacidade.

Descritores: Pandemias, Covid-19, Resiliência psicológica

Received: 16 April, 2024 • Accepted: 14 June, 2024





Corresponding author:

Vitor Machado Benincá
E-mail: vitormbeninca@gmail.com

Source of financing: none.

Conflict of interest: none.

How to cite: Benincá VM, Souzbach L, Consolaro SB, Zugno AI. Effect of a pandemic on the resilience of Brazilian frontline doctors. JBMEDE. 2024;4(2):e24019.

Vitor Machado Benincá:  0000-0002-6487-1433; Louyze Souzbach:  0000-0002-0710-2320; Silvio Bianco Consolaro:  0009-0004-9625-8539; Alexandra Ioppi Zugno:  0000-0001-6658-6444

DOI: 10.54143/jbmede.v4i2.205

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



INTRODUCTION

On March 23, 2021, Brazil had more than 12 million confirmed cases of coronavirus disease 2019 (Covid-19), more than 10 million recovered cases and more than 300,000 deaths as a result.¹

A pandemic not only puts people's lives and property safety at risk, but it also has a negative impact on mental health. Diseases such as anxiety and depression have an increased incidence in the entire population.² In this situation of unavailability of treatments and vaccinations at an early stage, social and behavioral changes are highly recommended to control physical and mental health.³

An Italian study involving a sample of 6,314 people from the general population showed that around a third of participants reported moderate to extreme depression, anxiety and/or stress.⁴ Another study found that more than half of the Italian population suffered insomnia during restrictive measures following Covid-19.⁵ However, not all individuals exposed to crisis situations develop such symptoms, with resilience being a protective factor against mental illnesses.⁶

One specific population at greatest risk for drastic psychological consequences was frontline workers. Understanding your ability to go through this stressful moment is important to take care of those who care for the health of others.

Resilience is an individual's ability to cope with adversity and has been shown to reduce the impact of traumatic events. It can be understood as a process of positive adaptation to a stressful situation, in the face of an established interpersonal interaction. Resilience varies from person to person and depends on several factors. The strategies for dealing with the current pandemic that have been identified are optimism, social support and staying effective, avoiding information overload and maintaining online communication.⁶

The 14-item Resilience Scale (RS-14) used in this study is a 14-item resilience assessment derived from Wagnild and Young's 1993 original resilience scale.⁷ This questionnaire is widely used in the literature.

This study aimed to analyze the resilience capacity of Brazilian doctors and, consequently, their impacts due to the Covid-19 pandemic.

METHODS

Prospective cohort study carried out with a virtual questionnaire. The study population was made up of emergency doctors working during the pandemic. The period analyzed comprised a time of high cases in the general population and high demand for health services due to respiratory complaints (July to October 2021) and was compared to a period of reduction in cases and greater control of the pandemic, with a return to conventional pre-pandemic work routine (September to October 2022).

The instruments, to be answered via the Google Forms Application, were composed of three parts: Free and Informed Consent Form (TCLE), clinical questionnaire and RS-14.

The link generated by the application was sent by e-mail to emergency doctors registered in the database of the *Associação Brasileira de Medicina de Emergência* (Abramede), forwarded via WhatsApp to groups made up of emergency doctors from across the country and coordinators of medical residencies. emergencies and personally encouraged by the researcher in face-to-face events attended by emergency doctors.

The adapted clinical questionnaire was composed of age, sex, marital status, presence of children, who they lived with, history of smoking or alcohol consumption, work experience, medical specialty, history of psychiatric illness, medical comorbidities and family history of infection by Covid-19.⁸

The instrument adopted in this study to measure resilience capacity was the RS-14, which is a 14-item resilience assessment derived from the original resilience scale by Wagnild and Young, 1993. This questionnaire is widely used in the literature. Compreende quanto maior o seu número de resposta, maior a capacidade de se adaptar as mudanças drásticas e desagradáveis do ambiente social.

RS-14 respondents were asked to state the degree to which they agreed or disagreed with each item on a one- to seven-point Likert-type scale, where one is strongly disagree and seven is strongly agree. In this research, we adopted the Italian version⁹ of this questionnaire.

The calculation of the minimum sample size was performed using the Bioestat software version 5.0. The parameters used were mean difference and standard deviation of burnout syndrome levels (10.00 ± 5.00). Baseline values were in accordance with literature from other parts of the world. The expected values were obtained based on the researcher's hypothesis in accordance with researched references.¹⁰⁻¹³

Significance levels α of 0.001 and β of 0.10 (power of 90%) were used, which resulted in a minimum initial sample of 17 individuals. Then, a sample load was carried out, estimating a sample loss of 20% of the sample participants at the end of the follow-up, which totaled the need for a minimum sample of 22 individuals.

RESULTS

After sending the questionnaires, during the months of July to September 2021, 41 emergency doctors returned their answers, who again received the same form to be answered in the period from August to September 2022; 29 doctors answered the questionnaire for the second time, and four of them did not correctly indicate their identification and could not be included in the study (**Figure 1**).

Table 1 demonstrates the main characteristics attributable to the interviewees. They had an average age of 38 and a half years, with a standard deviation of 7.83. Regarding sex, 62% were women. The majority (55%) were married. A large proportion consumed alcohol regularly during the week. The professionals had an average career length of 12.4 years, with a standard deviation of 6.9 years. A third of those interviewed already had some type of psychiatric illness (mostly depression and anxiety). Furthermore, 30% lost a family member to Covid-19.

Table 1 . Characterization of the sample with all 29 responders

Feature	n=29	Standard deviation
Middle ages	38.52	7.83
Women	18 (62)	
Marital status		
Single	10 (34)	
Married	16 (55)	
Divorced	3 (10)	
Have children	16 (55)	
Smoking	0	
Alcohol consumption > 2 times a week	8 (27.5)	
Training time (years)	12.4	6.9
Psychiatric illness		
No	19 (65)	
Depression	5 (17)	
Anxiety disorder	5 (17)	
Lost a family member to Covid-19	10 (30)	

Results expressed as mean or n (%).

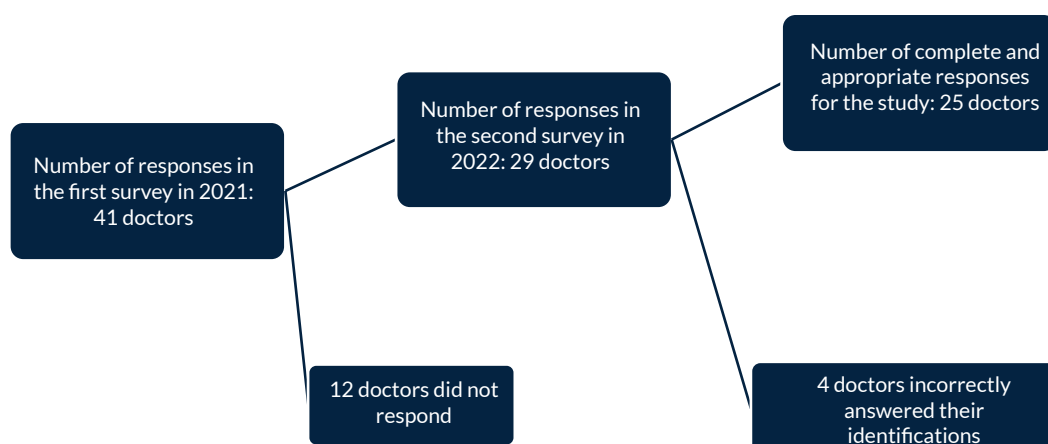


Figure 1 . Flowchart of data collection and its follow-up.

Table 2 demonstrates the changes seen in relation to resilience from one year to the next. In 2021 we had an average of 75.16 pontos with a standard deviation of 10.64 and, in 2022, an average of 72.48 pontos, with a standard deviation of 9.86, demonstrating a loss of resilience capacity in the post-pandemic period.

Table 2. Questionnaire applied to frontline doctors during the peak moment of the pandemic, in 2021, compared to the same professionals a year later outside the critical period, according to the 14-item Resilience Scale

	Mean \pm SD, Median (AIQ), n = 25		Value - p*
	2021	2022	
RS-14	75.16 \pm 10.64	72.48 \pm 9.86	0.061
n (%), n = 25			

*Values obtained after the Wilcoxon T test.

SD: standard deviation; AIQ: interquartile range; RS-14: 14-item Resilience Scale.

DISCUSSION

It is understandable that these professionals, within the scope of their work activities, suffer more emotional impact than workers in other areas who were not dealing directly with patients suffering from a new disease, with very high virulence and little information, until that moment. Initial studies showed that these professionals were already demonstrating changes in sleep and mood over time during the pandemic. Understanding their real psychological state and the impact that a sudden change in routine brings to doctors working on the front line is necessary to maintain and expand the quality of service provided to the population.⁴

The interviewees apparently lost their resilience after the event. Resilience is described as the ability to “bounce off” negative emotional experiences and adopt solutions to the demands of stressful experiences, something that seems extremely necessary when working on the frontline in healthcare during a period of pandemic. Another analysis carried out through RS-14 in Italy indicated that the resilience capacity of 102 health workers in the pandemic and their numbers were similar to that

found in the current study. Italians had an average resilience capacity of 75.85 (standard deviation of 12.27) while Brazilians had 75.9 (standard deviation of 10.2).¹³ After going through a long period of aggression towards mental health, it is possible that frontline medical workers have lost their capacity for psychological resilience and new values have emerged.

CONCLUSION

The Brazilian doctor's resilience is similar to that of colleagues from other parts of the world, however the pandemic was an independent factor associated with worsening capacity. More studies and a greater number of interviewees are needed to better understand the individual characteristics attributable to this loss.

REFERENCES

1. Coronavírus Brasil. Painel Coronavírus. 2021 citado 2024 Jun 3]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
2. Zhang XR, Huang QM, Wang XM, Cheng X, Li ZH, Wang ZH, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms, and association with epidemic-related factors during the epidemic period of Covid-19 among 123,768 workers in China: A large cross-sectional study. *J Affect Disord.* 2020;277:495-502.
3. Pham KM, Pham LV, Phan DT, Tran TV, Nguyen HC, Nguyen MH, et al. Healthy Dietary Intake Behavior Potentially Modifies the Negative Effect of Covid-19 Lockdown on Depression: A Hospital and Health Center Survey. *Front Nutr.* 2020;7:581043.
4. Lenzo V, Bordino V, Bonanno GA, Quattropani MC. Understanding the role of regulatory flexibility and context sensitivity in preventing burnout in a palliative home care team. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233173.
5. Lenzo V, Quattropani MC, Sardella A, Martino G, Bonanno GA. Depression, anxiety, and stress among healthcare workers during the Covid-19 outbreak and relationships with expressive flexibility and context sensitivity. *Front Psychol.* 2021;12:623033.
6. Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuérne Y, Martín-García J. Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the Covid-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5514.
7. Wagnild GM, Young HM. Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas.* 1993 Winter;1(2):165-78.
8. Ayres M, Ayres Júnior M, Ayres DL, Santos AA. Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas. Belém: Bioestat, Ong Mamirauá; 2007.
9. Callegari C, Bertù L, Lucano M, Ielmini M, Braggio E, Vender S. Reliability and validity of the Italian version of the 14-item Resilience Scale. *Psychol Res Behav Manag.* 2016;9:277-84.
10. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):e14.
11. Lenzo V, Bordino V, Bonanno GA, Quattropani MC. Understanding the role of regulatory flexibility and context sensitivity in preventing burnout in a palliative home care team. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233173.

12. Jiang LC, Yan YJ, Jin ZS, Hu ML, Wang L, Song Y, et al. The Depression Anxiety Stress Scale-21 in Chinese Hospital Workers: Reliability, Latent Structure, and Measurement Invariance Across Genders. *Front Psychol.* 2020;11:247. Erratum in: *Front Psychol.* 2020;11:741. Erratum in: *Front Psychol.* 2022;13:899246.
13. Di Monte C, Monaco S, Mariani R, Di Trani M. From Resilience to Burnout: Psychological Features of Italian General Practitioners During Covid-19 Emergency. *Front Psychol.* 2020;11:567201.

Aplicando o raciocínio bayesiano para melhorar a precisão diagnóstica no Departamento de Emergências

Applying Bayesian reasoning to enhance diagnostic precision in the Emergency Department

LETÍCIA DE OLIVEIRA PINTO¹, JOSÉ NUNES DE ALENCAR NETO²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

² Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A medicina de emergência exige ações rápidas e decisivas, muitas vezes baseadas em testes diagnósticos. No entanto, a dependência dos testes diagnósticos, apesar de sua aparente precisão, pode, às vezes, levar a resultados subótimos. Este artigo explora três cenários clínicos que destacam a importância de uma abordagem bayesiana criteriosa na prática médica. O primeiro cenário envolve um paciente com dor no peito e uma baixa probabilidade pré-teste de embolia pulmonar, mas com resultado de imagem positivo. O segundo aborda a ausência errônea de supradesnivelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, gerando um resultado falso-negativo de infarto do miocárdio. O terceiro cenário clínico envolve um paciente com taquicardia de QRS largo. Os cenários enfatizam que, embora os testes diagnósticos sejam fundamentais, eles não devem ofuscar o julgamento clínico. Confiar excessivamente nos resultados diagnósticos pode levar a diagnóstico incorreto, falha terapêutica ou tratamento inadequado do paciente. Na era da medicina baseada em evidências, a combinação de experiência clínica, evidências atuais e valores do paciente é fundamental. Este discurso defende a combinação da intuição do clínico com o raciocínio probabilístico, otimizando a tomada de decisão e melhorando o bem-estar do paciente. Praticantes de emergência são instados a utilizar tanto sua perspicácia experiente quanto a abordagem bayesiana para alcançar os melhores resultados para os pacientes.

Descritores: Medicina de emergência; Raciocínio clínico; Sensibilidade e especificidade; Serviço hospitalar de emergência

ABSTRACT

Emergency medicine demands prompt, decisive actions, often contingent on diagnostic tests. However, the reliance on diagnostic tests, despite their ostensible precision, can sometimes lead to suboptimal outcomes. This paper delves into three clinical scenarios that highlight the importance of a judicious, Bayesian approach in medical practice. The first scenario focuses on a patient with chest pain and a low pre-test probability of pulmonary embolism but a positive imaging result. The second scenario addresses the misleading absence of ST-segment elevation on the electrocardiogram, providing a false negative result of myocardial infarction. The third clinical scenario involves a patient with wide QRS tachycardia. The scenarios underscore that while diagnostic tests are instrumental, they should not eclipse clinical judgment. The overreliance on diagnostics can lead to misdiagnoses, therapeutic failure and/or inadequate treatment of the patient. In the era of evidence-based medicine, the amalgamation of clinical experience, current evidence, and patient values is paramount. This discourse advocates blending clinician intuition with probabilistic reasoning, thereby optimizing decision-making and enhancing patient welfare. Emergency practitioners are urged to harness both their experiential acumen and the Bayesian approach to achieve the best patient outcomes.

Keywords: Emergency medicine; Clinical reasoning; Sensitivity and specificity; Hospital emergency service

Recebido: 31/10/2023 • Aceito: 16/7/2024

Autor correspondente:

José Nunes de Alencar Neto
jose.alencar@dantepazzanese.org.br

Fonte de financiamento: não houve.

Conflito de interesses: não houve.

Como citar: Pinto LO, Alencar Neto JN. Aplicando o raciocínio bayesiano para melhorar a precisão diagnóstica no Departamento de Emergências. JBMED. 2024;4(2):e24020.

Leticia de Oliveira Pinto: [0000-0003-1359-3047](https://orcid.org/0000-0003-1359-3047); <http://lattes.cnpq.br/5010838307153677>; José Nunes de Alencar Neto: [0000-0002-3835-6067](https://orcid.org/0000-0002-3835-6067); <http://lattes.cnpq.br/567543904934499>

DOI: 10.54143/jbmed.v4i2.161

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



INTRODUÇÃO

No acelerado mundo da Medicina de Emergência, a precisão diagnóstica é fundamental. Os clínicos frequentemente se deparam com cenários nos quais precisam avaliar as probabilidades associadas aos testes diagnósticos, mobilizando uma habilidade crucial para tomar decisões informadas sob pressão. Sensibilidade e especificidade são tradicionalmente consideradas os padrões-ouro para avaliar testes diagnósticos. No entanto, no cotidiano clínico, especialmente dentro das limitações de uma sala de emergência, essas métricas podem não oferecer uma visão integral. Muitas vezes, elas surgem de estudos nos quais os desfechos dos pacientes são predefinidos, o que contrasta drasticamente com situações do mundo real, em que a trajetória médica ainda está por se desdobrar. Essa discrepância destaca as potenciais armadilhas de depender exclusivamente dessas medidas e ressalta a necessidade de ferramentas diagnósticas mais sofisticadas.

O raciocínio bayesiano oferece uma solução promissora. No contexto da medicina de emergência, ele fornece um *framework* metodológico, que integra probabilidades iniciais – derivadas tanto de dados epidemiológicos amplos quanto das apresentações individuais dos pacientes – no processo diagnóstico. Tal abordagem não apenas proporciona uma compreensão mais detalhada da condição do paciente, mas também promove decisões mais centradas nesse último. Esta revisão narrativa explorou artigos no PubMed®, abrangendo todas as datas de publicação, para reunir *insights* sobre o papel do raciocínio bayesiano na medicina de emergência.¹ Especificamente quanto à precisão dos testes em discussão, os autores selecionaram manualmente os artigos originais ou aqueles cujas metodologias espelhavam de perto os casos clínicos futuros, garantindo uma análise abrangente do tema.

À medida que avançamos por esta revisão, os leitores são introduzidos a cenários clínicos, começando com um caso de tromboembolismo pulmonar (TEP) analisado por meio de uma

angiogramografia. Casos subsequentes destacam a interpretação matizada de eletrocardiogramas (ECGs), lançando luz sobre as aplicações multifacetadas do raciocínio bayesiano em diagnósticos de emergência.²

CENÁRIO CLÍNICO 1: ABORDAGEM TRADICIONAL

Um paciente se apresenta ao Departamento de Emergência queixando-se de dor no peito. A avaliação clínica revela que a dor é claramente de natureza muscular, piorando à palpação suave em um local torácico específico e não sendo modificada pelos movimentos respiratórios. Notavelmente, o histórico médico do paciente não apresenta qualquer evento prévio de trombose venosa, intervenção cirúrgica ou episódios de imobilização prolongada, e o exame físico detalhado é normal. No entanto, influenciado por um encontro anterior em que um paciente assintomático foi diagnosticado com trombo na artéria pulmonar por tomografia, o médico, talvez sob viés de ancoragem, decide realizar uma angiografia pulmonar por tomografia computadorizada para todos os pacientes subsequentes que se apresentam com dor no peito. Os resultados da imagem para o paciente atual indicam a presença de um trombo em uma das artérias pulmonares.

Dada a sensibilidade relatada da modalidade de imagem de 94% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 0,89-0,97) e a especificidade de 98% (IC95% 0,97-0,99),³ o médico rapidamente faz o diagnóstico de TEP nesse paciente. No entanto, confiar exclusivamente nesses valores estatísticos, sem considerar o contexto clínico, merece escrutínio.

A sensibilidade mede a taxa de verdadeiro-positivos, indicando a probabilidade do teste detectar a doença em indivíduos doentes, enquanto a especificidade calcula a taxa de verdadeiro-negativos, demonstrando a habilidade do teste de identificar corretamente indivíduos saudáveis. Aqui estão as fórmulas correspondentes:

$$\text{Sensibilidade} = \frac{\text{Verdadeiro-positivos}}{\text{Doentes}}$$

$$\text{Especificidade} = \frac{\text{Verdadeiro-negativos}}{\text{Saudáveis}}$$

Traduzir essas definições para o cenário que descrevemos levanta questões pertinentes: a sensibilidade de 94% confirma que o paciente tem TEP, ou a especificidade de 98% é um indicador melhor da presença da doença? Ao depender da sensibilidade, como se pode assegurar a presença da doença antes do teste, dado que o exame foi destinado a esclarecer essa incerteza? Por outro lado, se alguém se convence pelo mnemônico “*SpIn and SnOut*” e usa a especificidade de 98%, a questão fundamental permanece: como podemos afirmar de forma conclusiva o estado inicial de saúde do paciente?

POR QUE A SENSIBILIDADE E A ESPECIFICIDADE FALHAM

No cerne da questão, reside a natureza retrospectiva inerente da sensibilidade e da especificidade. Definidos pela capacidade de identificar com precisão indivíduos com ou sem uma doença, essas métricas estão inevitavelmente enraizadas em dados *post-hoc*. Elas surgem de situações em que os estados de saúde dos participantes são preestabelecidos, servindo como uma medida retroativa. Em contraste, o campo clínico opera primariamente em um domínio *pre-hoc*.^{4,5} Aqui, profissionais médicos utilizam ferramentas diagnósticas para discernir a presença ou a ausência de uma doença quando o desfecho permanece incerto.

Considere o médico informado de que um teste apresenta tanto sensibilidade quanto especificidade fixadas em 90%. Com base em um resultado positivo desse teste, o instinto imediato pode ser supor probabilidade de 90% de o paciente estar sofrendo da doença. Contudo, isso é uma evidente falácia. A desconexão deriva da base fundamental da sensibilidade e da especificidade: elas requerem conhecimento prévio do estado de saúde dos indivíduos. Ao contrário, na maioria dos contextos clínicos, o propósito do teste é elucidar esse *status* desconhecido. Nem a sensibilidade de 90%, nem a especificidade de 90%, portanto, fornecem diretamente uma estimativa precisa da probabilidade da doença no paciente.

As complexidades dos cenários clínicos vão além dos parâmetros definidos pela sensibilidade e pela especificidade. Integrados à tomada de decisão informada estão inúmeros fatores, incluindo histórico do paciente, sintomatologia e descobertas de outros testes diagnósticos. No entanto, sensibilidade e especificidade operam isoladamente, desprovidas desse contexto clínico multidimensional.

Essa lacuna é ainda exacerbada pela tendência dos clínicos em favorecer o raciocínio intuitivo, especialmente na resolução de problemas rotineiros. Esse método, embora eficaz em alguns casos, pode levar a erros diagnósticos, devido à sua falta inerente de estrutura e rigor analítico.⁶ Outro problema cognitivo reside na negligência da natureza probabilística do processo diagnóstico, levando ao fenômeno da negligência da taxa base.⁷ Ao enfatizar desproporcionalmente a sensibilidade e a especificidade, o clínico pode inadvertidamente negligenciar a probabilidade inicial da doença ou sua prevalência real em um segmento populacional. Tais falhas prejudicam a aplicação do raciocínio bayesiano e podem resultar em julgamentos clínicos distorcidos.

ENTENDENDO O RACIOCÍNIO BAYESIANO

A estatística bayesiana se apresenta como o fundamento lógico para lidar com a incerteza inerente às estruturas de tomada de decisão. Em sua essência, o raciocínio bayesiano é bastante direto. Em qualquer cenário de tomada de decisão, existem quantidades ou resultados que foram observados e documentados, e outros que não foram, o que leva a incertezas inerentes. Para tomar decisões racionais e informadas, é imperativo quantificar essas incertezas. Essa quantificação é alcançada por meio da estatística bayesiana, que fornece avaliações de probabilidade considerando todas as evidências relevantes derivadas de quantidades e resultados observados e registrados.⁸

A coerência dessas declarações de probabilidade é garantida pelo teorema de Bayes, um resultado matemático fundamental. Esse teorema assegura que as avaliações de probabilidade, baseadas em dados observados, alinhem-se logicamente, facilitando uma tomada de decisão robusta.

A transição para o raciocínio bayesiano representa uma mudança do pensamento convencional para uma abordagem mais dinâmica e probabilística. No contexto da tomada de decisões clínicas, além de tomar decisões corretas, é importante também tomar decisões corretas rapidamente, e isso é apoiado pelo raciocínio bayesiano.⁹ Ao invés de depender de resultados simples e diretos, o pensamento bayesiano oferece um espectro de possibilidades. Ele proporciona uma perspectiva graduada, possibilitando entender como novas informações ou resultados de testes diagnósticos modificam a probabilidade preexistente de um resultado específico.

Essa visão graduada faz mais do que apenas aprofundar o pensamento diagnóstico: ela desafia os profissionais médicos a enfrentarem as ambiguidades frequentemente negligenciadas que permeiam a saúde. Ao forçá-los a abordar essas ambiguidades diretamente, o raciocínio bayesiano prepara os médicos para tomar decisões que não apenas são informadas, mas também têm raízes em um entendimento profundo da complexa interação das probabilidades.

Aplicar o raciocínio bayesiano na prática clínica demanda uma variedade de metodologias. Uma ferramenta crucial dentro do *framework* bayesiano é o conceito de “razões de verossimilhança”. Enquanto essas razões têm suas raízes em sensibilidade e especificidade, elas proporcionam uma interpretação mais dinâmica dos resultados diagnósticos. Elas esclarecem como os testes diagnósticos recalibram nossa estimativa da probabilidade de um paciente ter uma condição específica. A força das razões de verossimilhança está em sua capacidade de integrar avaliações clínicas com base em probabilidades preexistentes ou probabilidade pré-teste, garantindo que o clínico mantenha uma visão abrangente que integra riscos inerentes e novos dados dos resultados diagnósticos. Do ponto de vista matemático, a razão de verossimilhança positiva (RV+) e a negativa (RV-) podem ser expressas como:

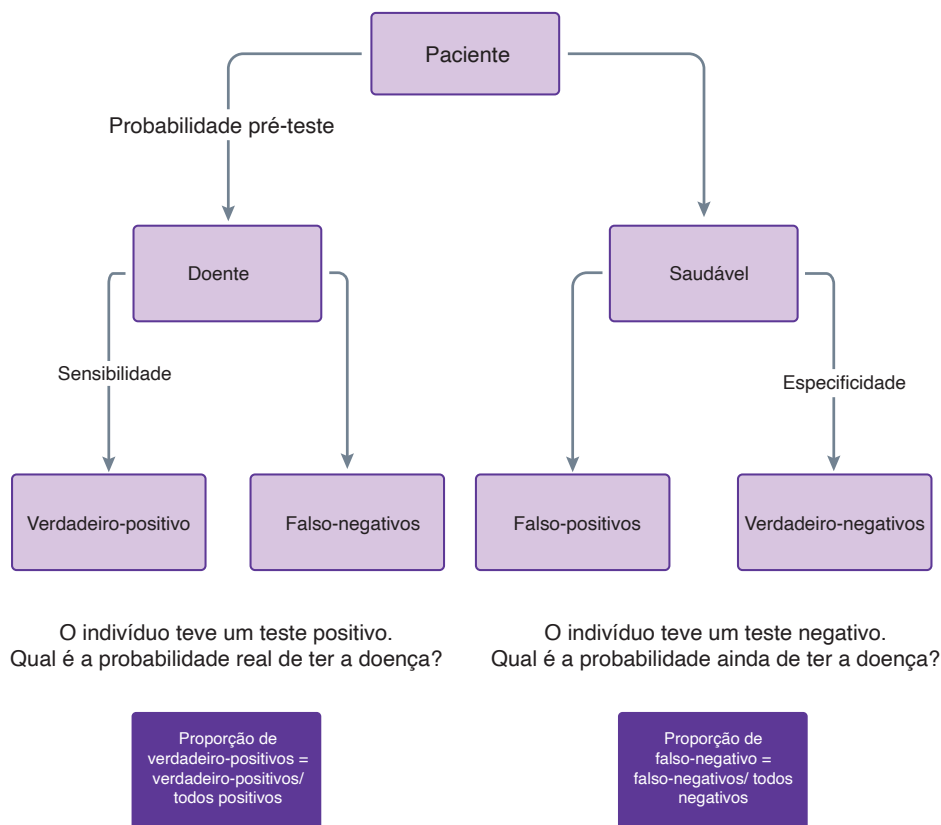
$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidade}}{(1-\text{especificidade})}$$

$$RV- = \frac{(1 - \text{sensibilidade})}{\text{Sensibilidade}}$$

Adentrando mais profundamente na essência dessas razões de verossimilhança, elas funcionam como indicadores fundamentais que capacitam os profissionais médicos a tomarem decisões informadas. Quando um médico considera solicitar um teste diagnóstico, o objetivo é identificar qual teste, ou combinação de testes, pode efetivamente confirmar ou refutar a presença de uma doença em um paciente. Quando se trata da epidemiologia clínica, os médicos começam com uma avaliação inicial da probabilidade da doença, denominada “probabilidade pré-teste”. Após a execução do teste, essa probabilidade inicial sofre uma modificação, culminando em uma “probabilidade pós-teste”. A **figura 1** esclarece esse processo de transformação de “revisão da probabilidade de doença”. As razões de verossimilhança desempenham papel fundamental ao indicarem a extensão dessa mudança na suspeita com base em um resultado específico do teste. Dado que os testes podem fornecer resultados positivos ou negativos, cada teste diagnóstico carrega inerentemente duas razões de verossimilhança. A RV+ nos orienta sobre a magnitude de ampliar a probabilidade da doença ao obter um teste positivo, enquanto a RV- oferece *insights* sobre a redução necessária caso o resultado seja negativo.¹⁰

Uma interpretação prática das razões de verossimilhança está ancorada nas seguintes referências: RV >1 significa uma probabilidade aumentada de que o distúrbio-alvo exista. Por outro lado, RV <1 sugere probabilidade diminuída da presença do distúrbio. Se a RV for igual a 1,0, o resultado do teste não altera de forma alguma a probabilidade da doença.

Essa compreensão traz revelações esclarecedoras. Um teste com uma RV+ próximo ou igual a 1,0 não contribui para o raciocínio clínico do paciente, independentemente de sua sensibilidade ou especificidade. Por exemplo, em um cenário hipotético, um teste com especificidade de 96% pode parecer impressionante para uma mente menos experiente, mas um pensador bayesiano investigaria



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 1. Esse diagrama ilustra o processo diagnóstico para determinar a presença ou ausência de uma doença em um indivíduo, começando com uma probabilidade pré-teste. Ele avança por meio dos resultados potenciais de um teste diagnóstico, segmentados em categorias de “doentes” e “saudáveis”. Cada categoria se divide ainda mais para refletir os resultados do teste: verdadeiro-positivos e falso-negativos sob “doentes”, e verdadeiro-negativos e falso-positivos sob “saudáveis”. O diagrama enfatiza a importância da sensibilidade e da especificidade na interpretação desses resultados. As seções subsequentes apresentam a abordagem baseada em proporções para entender a probabilidade de ter ou não a doença com base no resultado do teste. A proporção de verdadeiro-positivos indica as chances de realmente ter a doença após um resultado positivo, enquanto a proporção de falso-negativos mostra a probabilidade de ter a doença mesmo após um resultado negativo no teste.

também sua sensibilidade. Se a sensibilidade for ínfima, de apenas 4%, tanto $RV+$ quanto $RV-$ girariam em torno de 1,0. Isso implica que um teste, que à primeira vista parecia uma excelente ferramenta confirmatória, é, em termos matemáticos, inútil. Além disso, considerando que os intervalos de confiança, por definição matemática, variam para valores inferiores e superiores aos descritos na pesquisa, essa variabilidade poderia implicar que um teste positivo poderia até argumentar contra a presença da doença (em casos em que a $RV+$ é menor que 1,0, por exemplo), ou que um teste negativo poderia sugerir a presença da doença.

Em essência, os clínicos devem refletir sobre uma questão fundamental: por qual fator eu amplio as chances de o indivíduo ter ou não ter a doença?

Para utilizar na prática o conceito de razões de verossimilhança no raciocínio clínico, pode-se, inicialmente, acreditar que apenas multiplicar a probabilidade pré-teste pela RV seria suficiente. No entanto, essa suposição é uma supersimplificação. Na realidade, não é tão simples, porque as razões de verossimilhança são razões de chances, não métricas diretas de probabilidade.

Para determinar com precisão a probabilidade pós-teste, a probabilidade pré-teste deve primeiro ser transformada em chances. Uma vez nesse formato, as chances pré-teste são, então, multiplicadas pela razão de verossimilhança apropriada, seja $RV+$ para um teste positivo ou $RV-$ para um teste negativo. Essa multiplicação resulta nas chances pós-teste. O último passo envolve converter essas chances pós-teste de volta em uma probabilidade.

Esse cálculo pode ser dividido na seguinte seqüência:

1. Converta a probabilidade pré-teste para chances:

$$\text{Chances (pré-teste)} = \frac{\text{Probabilidade}}{1 - \text{probabilidade}}$$

2. Multiplique pela RV:

$$\text{Chances (pós-teste)} = \text{chances (pré-teste)} \times \text{RV}$$

3. Converta as chances para probabilidade:

$$\text{Probabilidade (Pós-teste)} = \frac{\text{Chance (pós-teste)}}{1 + \text{chances (pós-teste)}}$$

Existem *sites*, como o <http://getthediagnosis.org/calculator.htm>, que facilitam muito esse processo, simplesmente pedindo ao usuário que insira sensibilidade e especificidade ou RV+ e RV- e probabilidade pré-teste.

Além disso, o domínio do raciocínio bayesiano introduz o uso de frequências naturais ou o que chamamos de “árvore Bayesiana” (Figura 1). Essa abordagem requer a elaboração de uma árvore de decisão, iniciada pela avaliação da probabilidade de uma doença em um paciente ou grupo específico. Essa estrutura é projetada para elucidar como os testes médicos interagem com as probabilidades preexistentes para refinar nosso entendimento do estado de saúde de um paciente.¹¹

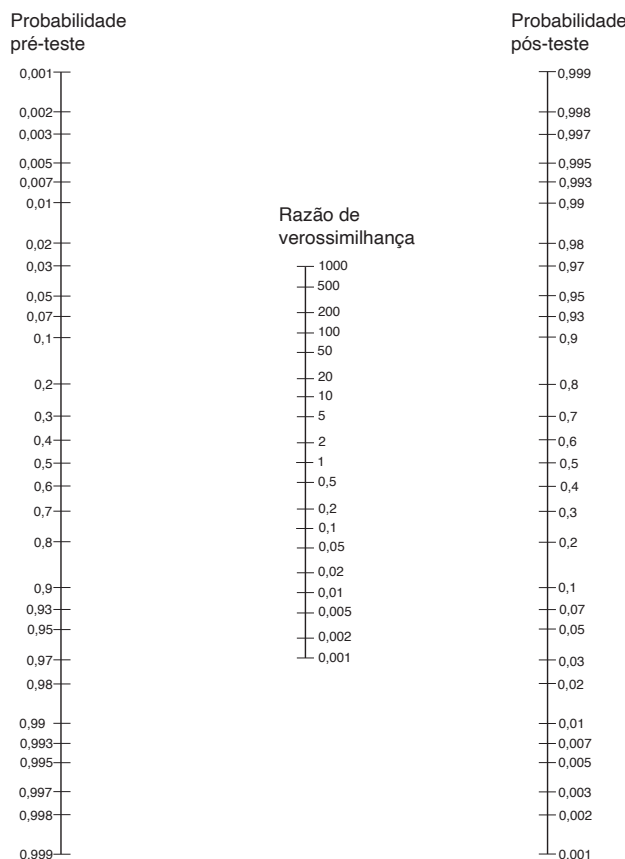
Inicialmente, há a probabilidade pré-teste, que é a estimativa inicial de um clínico ou a probabilidade epidemiológica de um indivíduo ter uma doença antes de qualquer teste ser realizado. Essa estimativa é baseada em diversos fatores, como histórico do paciente, sintomas clínicos e dados epidemiológicos.

Esse esquema, então, divide-se em dois ramos principais: “doentes” e “saudáveis”. Cada ramo se divide ainda mais, com base nos resultados do teste diagnóstico em questão. Sob “doentes”, há resultados que são verdadeiro-positivos (corretamente identificados como tendo a doença) e falso-negativos (identificados incorretamente como não tendo a doença apesar de estarem doentes). O lado “saudáveis” se divide em verdadeiro-negativos (corretamente identificados como não tendo

a doença) e falso-positivos (identificados incorretamente como tendo a doença).

Para aprimorar ainda mais nosso entendimento: se o resultado do teste for positivo, a probabilidade de realmente ter a doença é dada pela proporção de verdadeiro-positivos entre todos os resultados positivos. Se o resultado do teste for negativo, a probabilidade de ainda ter a doença é definida pela proporção de falso-negativos entre todos os resultados negativos.

Baseando-se nisso, o nomograma de Fagan surge como um mecanismo visual poderoso.¹² Esse instrumento combina probabilidades pré-teste com razões de verossimilhança, abrindo caminho para derivar probabilidades pós-teste (Figura 2). É como ter um companheiro visual que acompanha o clínico ao longo da jornada de tomada de decisão Bayesiana.



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 2. O nomograma de Fagan, uma representação gráfica projetada para integrar de forma contínua as probabilidades pré-teste com as razões de verossimilhança, resultando posteriormente em probabilidades pós-teste. Essa representação facilita a compreensão intuitiva e a aplicação dos princípios bayesianos em cenários clínicos.

Para trazer as implicações práticas do raciocínio bayesiano, o artigo explora três cenários hipotéticos, porém comuns, enfrentados em ambientes de emergência. O caso inicial será reexaminado, mas, dessa vez, sob a perspectiva bayesiana, seguido por outros dois casos subsequentes.

CENÁRIO CLÍNICO 1: LIVRES DE VIÉS (ABORDAGEM BAYESIANA)

Ao revisar o caso clínico de dor torácica em ambiente de emergência, os resultados de imagem da angiotomografia computadorizada indicam a presença de um trombo em uma das artérias pulmonares.

Antes de iniciar a análise, é importante destacar que as estratégias diagnósticas para TEP baseiam-se na avaliação da probabilidade pré-teste para cada paciente, que fornece uma estimativa da probabilidade clínica de TEP em uma população de pacientes semelhante. Nesse caso, a probabilidade pré-teste foi determinada pelo escore de Wells, que resulta em uma classificação clínica como alta, intermediária e baixa probabilidade de TEP.

Agora que estamos livres dos vieses, podemos optar por uma das três estratégias delineadas na seção anterior: razão de verossimilhança, frequências naturais ou nomograma de Fagan. É essencial entender que essas abordagens são representações diferentes do mesmo método bayesiano, apenas visualizadas de maneiras distintas, não metodologias separadas. Independentemente da escolha, o resultado permanece consistente. Para esse caso, vamos selecionar o método de cálculo direto.

Considerando nosso teste diagnóstico, ele apresenta sensibilidade de 94% e especificidade de 98%. Com esses valores em mente, procederemos ao cálculo da RV+ e da RV-.

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidade}}{(1 - \text{especificidade})} = \frac{0,94}{(1 - 0,98)} = \frac{0,94}{0,02} = 47$$

$$RV- = \frac{(1 - \text{sensibilidade})}{\text{Especificidade}} = \frac{(1 - 0,94)}{0,98} = \frac{0,06}{0,98} = 0,06$$

Os valores das razões de verossimilhança obtidos são notavelmente bons. Especificamente,

quando tais achados estão presentes, as chances de alguém ter uma tromboembolia pulmonar multiplicam-se aproximadamente 47 vezes. Esse aumento é significativo e, por si só, pode ser bastante convincente.

No entanto, dar um passo atrás e considerar o quadro clínico mais amplo é fundamental. Nosso paciente não apresenta quadro clínico clássico para TEP. Tendo isso em mente, o clínico considerou prudente atribuir uma probabilidade pré-teste para TEP de apenas uma em cem, ou 1%. Essa probabilidade pré-teste, embora baixa, serve como nossa base. Com essa probabilidade de 1% em mãos e dado que o resultado do teste foi positivo, agora vamos proceder ao cálculo da probabilidade pós-teste.

Isso se torna:

$$1. \text{ Chances (pré-teste)} = \frac{0,01}{(1 - 0,01)} = \frac{0,01}{0,99} = 0,01$$

$$2. \text{ Chances (pós-teste)} = 0,01 \times 47 = 0,47$$

$$3. \text{ Probabilidade (pós-teste)} = \frac{0,47}{(1 + 0,47)} = \frac{0,47}{1,47} = 0,31 \text{ ou } 31\%$$

A probabilidade pós-teste calculada de que esse indivíduo tem TEP é de 31%, enquanto há chance de 69% de que eles não tenham a condição. É crucial destacar que uma probabilidade de 31% é substancialmente menor do que o que as impressionantes sensibilidades e especificidades de 94 e 98% podem inicialmente sugerir. No entanto, isso não deve ser ignorado.

O médico agora se depara com um paciente que tem 31% de chance de ter embolia pulmonar, que é uma doença potencialmente grave. Essa percepção exige um julgamento clínico rápido em relação a outros testes diagnósticos ou até mesmo à iniciativa de tratamento empírico.

Além disso, vale mencionar que, se após uma observação mais detalhada, nosso paciente apresentar quaisquer sinais clínicos consistentes com TEP, mesmo aqueles que possam ser considerados “baixo risco”, sua classificação poderia mudar. Começando com uma pontuação baixa no escore

de Wells, por exemplo, sua probabilidade pré-teste poderia aumentar para 1,3 a 2%.^{13,14}

CENÁRIO CLÍNICO 2: DOR TORÁCICA SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST

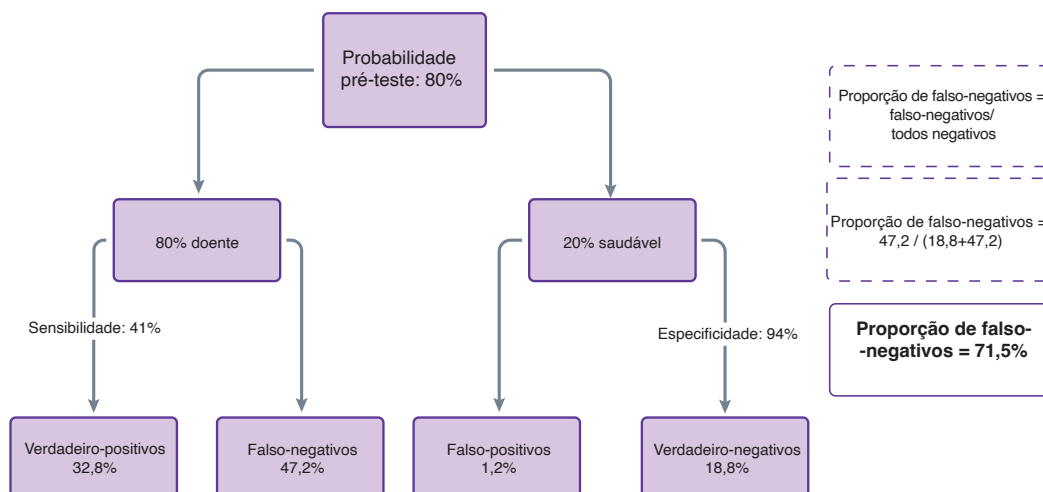
Um paciente entra no Departamento de Emergência descrevendo uma sensação de pressão retroesternal. Um ECG na urgência não revela sinais de supradesnivelamento do segmento ST. É tentador para um médico interpretar essa ausência como um sinal claro, afastando a possibilidade de um infarto com supradesnivelamento do segmento ST e diagnosticando uma síndrome coronariana aguda (SCA) sem elevação do segmento ST (SCASST). No entanto, essa perspectiva negligencia a essência probabilística inerente à prática médica. As ferramentas diagnósticas não oferecem respostas inequívocas; elas ajustam as escalas de probabilidade.

Descobertas recentes na literatura médica estão lançando luz sobre a precisão do supradesnivelamento do segmento ST como marcador diagnóstico para oclusão coronariana aguda (OCA). Um estudo destacou que a presença de elevação do segmento ST apresenta sensibilidade de 41%, especificidade de 94% e precisão de 77% ao identificar

infarto do miocárdio por oclusão.¹⁵ Para um médico que não considera a probabilidade de resultados falso-negativos, a ausência de supradesnivelamento do segmento ST pode dar a impressão de uma ausência definitiva de oclusão coronariana. Tal perspectiva é uma abordagem reducionista da situação.

Para avançar com mais profundidade, podemos adotar o *framework* bayesiano. Ao incorporar a probabilidade pré-teste inicial – que estimamos em 80% para uma OCA –, dada a apresentação do paciente e de seu perfil de risco – podemos explorar isso mais profundamente. Para esse exercício, adotemos o método de frequências naturais (embora eu deva enfatizar que escolher outra metodologia nos levaria à mesma conclusão). Criar uma árvore Bayesiana com esses dados nos direciona para uma probabilidade pós-teste de 71,5% de que um infarto esteja em curso, mesmo sem elevação visível do segmento ST (**Figura 3**)

Além da apresentação clínica e dos critérios do ECG, os biomarcadores desempenham papel complementar no diagnóstico, na estratificação de risco e no manejo de pacientes com suspeita de SCA. Um desses biomarcadores é a troponina cardíaca, seja de alta sensibilidade ou convencional,



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 3. Análise Bayesiana da avaliação de probabilidade para infarto agudo do miocárdio na presença de um segmento ST não elevado. O diagrama começa com uma probabilidade pré-teste de 80% com base na apresentação clínica do paciente. Em seguida, ele se divide nos ramos “doente” e “saudável”, dissecando ainda mais os resultados e usando os valores de sensibilidade e especificidade. O resultado final mostra as proporções de verdadeiro-positivos, falso-negativos, falso-positivos e verdadeiro-negativos. O cálculo lateral detalha a derivação da proporção de falso-negativos, enfatizando sua importância no contexto do cenário clínico apresentado.

ela aumenta rapidamente em pacientes com infarto do miocárdio e permanece elevada por um período variável de tempo.¹⁶

Apesar dos avanços significativos na sensibilidade dos testes de troponina cardíaca, mais de um em quatro pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST apresenta concentrações de troponina abaixo do limiar recomendado pela *European Society of Cardiology* (ESC) na apresentação. Essa limitação na dosagem da troponina ocorre porque, durante o infarto do miocárdio, a oclusão coronariana abrupta pode impedir a liberação de troponina na circulação, até que a reperfusão seja realizada.^{17,18} Além disso, a troponina não indica a etiologia nem distingue lesão miocárdica de infarto agudo do miocárdio (IAM). Embora os níveis de troponina não alterem a abordagem de revascularização em casos de oclusão coronariana, seu papel se torna crucial em casos de ECG falso-negativo. Nesses casos, o teste de troponina pode ser o próximo passo e apresentar resultados falso-negativos em oclusões coronárias agudas muito precoces, ainda dentro do intervalo ideal para reperfusão (porta-agulhas e porta-balão).

CENÁRIO CLÍNICO 3: TAQUICARDIA COM QRS LARGO E CRITÉRIOS NEGATIVOS NO ELETROCARDIOGRAMA

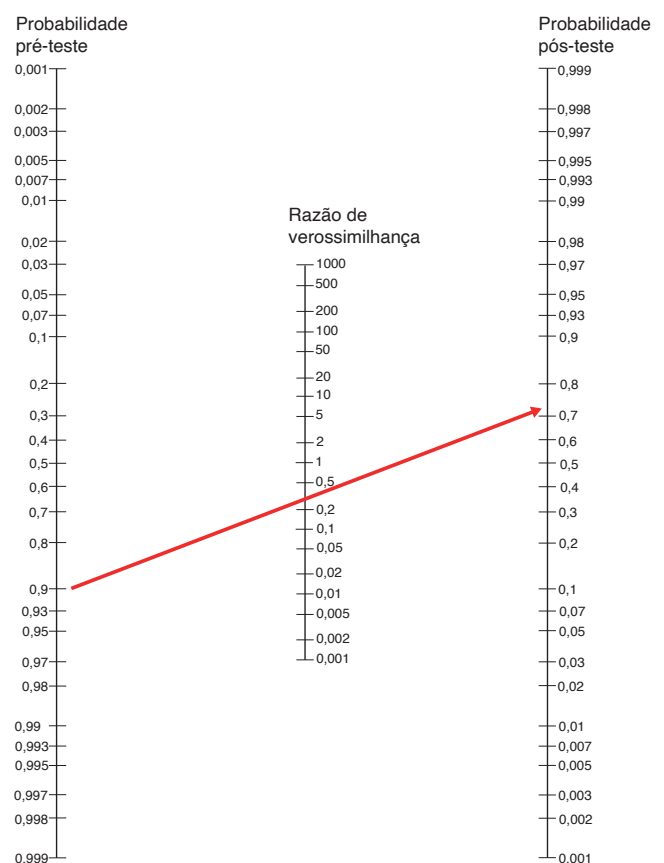
Imagine um paciente com histórico de condições cardíacas isquêmicas chegando ao Departamento de Emergência com taquicardia de complexo QRS largo. Mesmo com diretrizes reconhecidas recomendando intervenção rápida,¹⁹ o médico responsável opta por distinguir entre taquicardia ventricular (TV) e taquicardia supraventricular (TSV) utilizando os parâmetros de Vereckei.²⁰ O ECG não mostra uma onda inicial r em aVR, a duração da onda q inicial não excede 40 milissegundos, e Vi/Vt em aVR indica TSV em vez de TV, levando ao tratamento com base nesse diagnóstico.

No entanto, essa avaliação desconsidera a natureza probabilística inerente à prática médica. Cada indicador eletrocardiográfico possui sua

respectivo RV- para TV: 0,68 sem uma onda inicial r em aVR, 0,73 quando a duração da onda inicial q não excede 40 milissegundos, e 0,60 quando Vi/Vt em aVR sinaliza contra TV. Em conjunto, a RV- agregada para os parâmetros de Vereckei é de 0,29. Para deduzir isso, utilizaremos diretamente o nomograma de Fagan (**Figura 4**), usando uma probabilidade pré-teste de 90% com base no histórico do paciente.²¹

Isso leva à inferência de que há uma probabilidade de 72% de o paciente estar com TV, mesmo quando todos os indicadores são negativos.²² Isso destaca o potencial risco de um paciente receber cuidados subótimos se o diagnóstico mais plausível for prematuramente descartado.

Essa é a razão pela qual a capacidade de diferenciar entre TV e TSV usando critérios do ECG



Fonte: elaborada pelos autores.

Figura 4. O nomograma de Fagan relaciona probabilidades pré-teste a probabilidades pós-teste por meio de diferentes razões de verossimilhança. A linha diagonal vermelha representa a correlação direta entre as probabilidades pré e pós-teste. Essa visualização auxilia os clínicos na atualização das probabilidades de doença após testes diagnósticos. O nomograma é uma ferramenta valiosa na medicina baseada em evidências, ajudando na tomada de decisões clínicas, ao integrar dados quantitativos.

pode não ser tão impactante clinicamente como tradicionalmente se acredita. Confiar apenas nesses critérios pode levar a diagnósticos equivocados e não alterar significativamente o manejo clínico imediato. É essencial seguir as diretrizes de arritmia de emergência e consultar um eletrofisiologista para uma avaliação abrangente após a estabilização.

ACEITANDO A INCERTEZA: LIMITAÇÕES DO RACIOCÍNIO BAYESIANO

Incorporar a incerteza na medicina é uma empreitada desafiadora. A abordagem bayesiana pode inicialmente parecer excessivamente idealista na prática. Apesar da consciência dos médicos sobre a incerteza, há uma relutância dentro da cultura médica em reconhecê-la e lidar abertamente com ela. Nossos sistemas educacionais, discussões de casos clínicos e paradigmas de pesquisa são construídos com a convicção de que devemos destilar uma ampla gama de sintomas, sinais e resultados de testes em um diagnóstico conclusivo. Frequentemente somos compelidos a formular um diagnóstico diferencial definitivo com informações limitadas e encorajamos nossos aprendizes a se comprometerem com uma decisão, desconsiderando o profundo impacto dos vieses cognitivos nessas circunstâncias. Regularmente, o objetivo se volta para converter a história complexa do paciente em um diagnóstico simplista e definitivo, que se encaixe perfeitamente nas categorias estabelecidas. Essa tendência arrisca diminuir a natureza complexa e evolutiva do raciocínio clínico e, ao mesmo tempo, contrasta com os ideais de cuidado personalizado e centrado no paciente.²³

No âmbito da medicina contemporânea, há uma tendência, consciente ou inconscientemente, de contornar ou ignorar a incerteza. Essa evitação é compreensível em parte; a incerteza traz uma sensação de vulnerabilidade, um temor pelo desconhecido que é profundamente perturbador. Isso nos impulsiona a buscar certeza, a encontrar conforto no preto e branco, longe dos incômodos e ambíguos tons de cinza. Nossos protocolos médicos

e diretrizes frequentemente priorizam resultados claros e binários, perpetuando ainda mais esse desejo por certeza. Os médicos também podem ter receios de que expressar incerteza possa ser percebido como falta de conhecimento por pacientes e colegas, levando-os a ocultar suas dúvidas. Essa atitude é largamente influenciada por uma tradição de racionalismo que promete uma falsa sensação de segurança e entendimento definitivo.²⁴

No entanto, as incertezas inerentes à vida e à medicina limitam intrinsecamente o método bayesiano. Os médicos nem sempre terão probabilidades pré-teste prontamente disponíveis de estudos anteriores, e mesmo quando as têm, essas probabilidades podem ter sido distorcidas, devido ao viés de seleção de pacientes, ou podem não corresponder perfeitamente à situação específica do paciente, restando apenas a extrapolação como opção. Da mesma forma, a aplicação de testes não está imune a vieses como o de seleção de pacientes, de incorporação ou de espectro, que podem distorcer os resultados de pesquisas determinando as razões de verossimilhança usadas nos cálculos. A incerteza no raciocínio bayesiano reflete a incerteza na própria medicina.

Para os profissionais de saúde, é vital enxergar a incerteza não como um obstáculo, mas como um aspecto essencial da prática clínica. Reconhecer e aceitar essa incerteza é fundamental para fornecer cuidados que sejam adaptados às necessidades e circunstâncias específicas de cada paciente. Ao serem conscientes das imprevisibilidades inerentes à medicina, os clínicos podem tomar decisões mais ponderadas e individualizadas. Esse enfoque melhora a qualidade dos cuidados prestados e constrói uma base de confiança e abertura entre o paciente e o provedor de saúde.

CONCLUSÃO

No complexo e exigente ambiente da medicina de emergência, os clínicos frequentemente são chamados a tomar decisões rápidas e críticas, muitas das quais fundamentadas em testes diagnósticos. Os cenários clínicos apresentados neste artigo destacam a profunda importância de adotar uma

abordagem racional e bayesiana, integrando tanto o discernimento clínico quanto os dados diagnósticos. A era da medicina baseada em evidências na qual nos encontramos defende a fusão da experiência clínica com evidências atuais e valores dos pacientes. No entanto, a propensão a confiar excessivamente em testes diagnósticos, frequentemente vistos como árbitros infalíveis da doença, pode ser uma escolha perigosa.

Nossos cenários clínicos elucidam a suscetibilidade ao erro, que pode surgir quando os testes diagnósticos são percebidos por meio de uma lente excessivamente determinística. Confiar cegamente em diagnósticos, seja devido à sua impressionante sensibilidade e especificidade ou a diretrizes estabelecidas, pode levar tanto a falso-positivos quanto a falso-negativos. Tais diagnósticos incorretos têm ramificações palpáveis, colocando em risco a evolução dos pacientes.

Os profissionais de emergência são hábeis em raciocinar diagnósticos diferenciais, frequentemente confiando na intuição aprimorada por anos de experiência. No entanto, a principal lição desse discurso é a natureza indispensável de combinar essa intuição com uma abordagem de raciocínio probabilístico. Tal abordagem protege contra as potenciais armadilhas de confiar demais ou subestimar ferramentas diagnósticas. Como profissionais de saúde, nosso princípio é garantir o bem-estar e a segurança de nossos pacientes. Ao integrar uma mentalidade racional e bayesiana e compreender as limitações e forças inerentes ao nosso arsenal diagnóstico, podemos aprimorar nosso processo de tomada de decisão e cumprir ainda mais esse princípio.

REFERÊNCIAS

1. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5.
2. Natesan S, Bailitz J, King A, Krzyzaniak SM, Kennedy SK, Kim AJ, et al. Clinical Teaching: An Evidence-based Guide to Best Practices from the Council of Emergency Medicine Residency Directors. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):985-98.
3. Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Wiercioch W, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Advances.* 2020;4(18):4296-311.
4. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308(6943):1552.
5. Moons KG, Harrell FE. Sensitivity and specificity should be de-emphasized in diagnostic accuracy studies. *Acad Radiol.* 2003;10(6):670-2.
6. Croskerry P. From mindless to mindful practice – cognitive bias and clinical decision making. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2445-8.
7. O'Sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias in clinical medicine. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh.* 2018;48(3):225-32.
8. Ashby D, Smith AF. Evidence-based medicine as Bayesian decision-making. *Stat Med.* 2000;19(23):3291-305.
9. Binder K, Krauss S, Schmidmaier R, Braun LT. Natural frequency trees improve diagnostic efficiency in Bayesian reasoning. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021;26(3):847-63.
10. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168-9.
11. McDowell M, Jacobs P. Meta-analysis of the effect of natural frequencies on Bayesian reasoning. *Psychological Bulletin.* 2017;143(12):1273-312.
12. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med.* 1975;293(5):257.
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107.
14. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2004;44(5):503-10.
15. Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Accuracy of OMI ECG findings versus STEMI criteria for diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100767.
16. Vasile VC, Jaffe AS. High-sensitivity cardiac troponin for the diagnosis of patients with acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(10):92.
17. Wereski R, Chapman AR, Lee KK, Smith SW, Lowe DJ, Gray A, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentrations at presentation in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1302-4.
18. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, Dixon SR, Bhatt DL, Madder RD, et al. Relationship between troponin on presentation and in-hospital mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e013551.
19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Hea. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(14):e91-220.
20. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm.* 2008;5(1):89-98.
21. Baerman JM, Morady F, DiCarlo LA, de Buitelir M. Differentiation of ventricular tachycardia from supraventricular tachycardia with aberration: value of the clinical history. *Ann Emerg Med.* 1987;16(1):40-3.
22. de Alencar Neto JN. Applying Bayesian reasoning to electrocardiogram interpretation. *J Electrocardiol.* 2023;81:295-9.
23. Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating Uncertainty - The Next Medical Revolution? *N Engl J Med.* 2016;375(18):1713-5.
24. Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty. A cause of excessive testing. *N Engl J Med.* 1989;320(22):1489-91.

Applying Bayesian reasoning to enhance diagnostic precision in the Emergency Department

Aplicando o raciocínio bayesiano para melhorar a precisão diagnóstica no Departamento de Emergências

LETÍCIA DE OLIVEIRA PINTO¹, JOSÉ NUNES DE ALENCAR NETO²

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brazil.

² Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brazil.

ABSTRACT

Emergency medicine demands prompt, decisive actions, often contingent on diagnostic tests. However, the reliance on diagnostic tests, despite their ostensible precision, can sometimes lead to suboptimal outcomes. This paper delves into three clinical scenarios that highlight the importance of a judicious, Bayesian approach in medical practice. The first scenario focuses on a patient with chest pain and a low pre-test probability of pulmonary embolism but a positive imaging result. The second scenario addresses the misleading absence of ST-segment elevation on the electrocardiogram, providing a false negative result of myocardial infarction. The third clinical scenario involves a patient with wide QRS tachycardia. The scenarios underscore that while diagnostic tests are instrumental, they should not eclipse clinical judgment. The overreliance on diagnostics can lead to misdiagnoses, therapeutic failure and/or inadequate treatment of the patient. In the era of evidence-based medicine, the amalgamation of clinical experience, current evidence, and patient values is paramount. This discourse advocates blending clinician intuition with probabilistic reasoning, thereby optimizing decision-making and enhancing patient welfare. Emergency practitioners are urged to harness both their experiential acumen and the Bayesian approach to achieve the best patient outcomes.

Keywords: Emergency medicine; Clinical reasoning; Sensitivity and specificity; Hospital emergency service

RESUMO

A medicina de emergência exige ações rápidas e decisivas, muitas vezes baseadas em testes diagnósticos. No entanto, a dependência dos testes diagnósticos, apesar de sua aparente precisão, pode, às vezes, levar a resultados subótimos. Este artigo explora três cenários clínicos que destacam a importância de uma abordagem bayesiana criteriosa na prática médica. O primeiro cenário envolve um paciente com dor no peito e uma baixa probabilidade pré-teste de embolia pulmonar, mas com resultado de imagem positivo. O segundo aborda a ausência errônea de supradesnívelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, gerando um resultado falso-negativo de infarto do miocárdio. O terceiro cenário clínico envolve um paciente com taquicardia de QRS largo. Os cenários enfatizam que, embora os testes diagnósticos sejam fundamentais, eles não devem ofuscar o julgamento clínico. Confiar excessivamente nos resultados diagnósticos pode levar a diagnóstico incorreto, falha terapêutica ou tratamento inadequado do paciente. Na era da medicina baseada em evidências, a combinação de experiência clínica, evidências atuais e valores do paciente é fundamental. Este discurso defende a combinação da intuição do clínico com o raciocínio probabilístico, otimizando a tomada de decisão e melhorando o bem-estar do paciente. Praticantes de emergência são instados a utilizar tanto sua perspicácia experiente quanto a abordagem bayesiana para alcançar os melhores resultados para os pacientes.

Descritores: Medicina de emergência; Raciocínio clínico; Sensibilidade e especificidade; Serviço hospitalar de emergência

Received on: Oct 31, 2023 • Accepted on: Jul 16, 2024

Corresponding author:

José Nunes de Alencar Neto
jose.alencar@dantepazzanese.org.br

Source of financing none.

Conflicts of interest: there are no conflicts of interest.

How to cite this article: Pinto LO, Alencar Neto JN. Applying Bayesian reasoning to enhance diagnostic precision in the Emergency Department. JBMED. 2024;4(2):e24020.

Leticia de Oliveira Pinto: [0000-0003-1359-3047](https://orcid.org/0000-0003-1359-3047); <http://lattes.cnpq.br/5010838307153677>; José Nunes de Alencar Neto: [0000-0002-3835-6067](https://orcid.org/0000-0002-3835-6067); <http://lattes.cnpq.br/567543904934499>

DOI: 10.54143/jbmed.v4i2.161

2763-776X © 2022 Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE). This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original article is properly cited (CC BY).



INTRODUCTION

In the fast-paced realm of emergency medicine, diagnostic precision is paramount. Clinicians frequently encounter scenarios where they must assess the probabilities associated with diagnostic tests, a skill crucial to making informed decisions under pressure. Sensitivity and specificity have traditionally been hailed as the gold standards for evaluating diagnostic tests. However, in the day-to-day clinical setting, especially within an emergency room's confines, these metrics may not provide a holistic view. These metrics often arise from studies where patient outcomes are predefined, contrasting starkly with real-world situations where the medical trajectory is yet to unfold. Such a discrepancy highlights the potential pitfalls of relying solely on these measures and underscores the necessity for more sophisticated diagnostic tools.

Bayesian reasoning offers a promising solution. In the context of emergency medicine, it provides a methodological framework that integrates initial probabilities sourced from either broad epidemiological data or individual patient presentations into the diagnostic process. Such an approach not only offers a more granular understanding of a patient's condition but also fosters enhanced patient-centric decisions. This narrative review delved into articles on Pubmed®, spanning all publication dates, to gather insights on Bayesian reasoning's role in emergency medicine.¹ Particularly, for the accuracy of the tests under discussion, the authors handpicked either the original articles or those whose methodologies closely mirrored the forthcoming clinical cases, ensuring a comprehensive examination of the topic.

As we navigate through this review, readers will be introduced to clinical scenarios, starting with a case of pulmonary embolism (PE) analyzed using an angiotomography. Subsequent cases will highlight the nuanced interpretation of electrocardiograms (ECGs), shedding light on the multifaceted applications of Bayesian reasoning in emergency diagnostics.²

CLINICAL SCENARIO 1: TRADITIONAL APPROACH

A patient presents to the Emergency Department complaining of chest pain. Clinical evaluation reveals that the pain is distinctly muscular in nature, worsening upon gentle palpation at a specific thoracic site and not modulated by respiratory movements. Notably, the patient's medical history is devoid of any prior event of venous thrombosis, surgical intervention, or episodes of prolonged immobilization, and a thorough physical examination unremarkable. However, influenced by a preceding encounter where an asymptomatic patient was found to have a pulmonary arterial thrombus on tomography, the current attending physician, perhaps exhibiting anchoring effect, elects to perform a computed tomography pulmonary angiography (CTPA) for all subsequent patients presenting with chest pain. The imaging results for the current patient indicate the presence of a thrombus in one of the pulmonary arteries.

Given the reported sensitivity of the imaging modality at 94% (95% of confidence interval [95%CI] 0.89-0.97) and specificity at 98% (95%CI 0.97-0.99),³ the physician quickly reaches a diagnosis of PE in this patient. Yet, the reliance solely on these statistical values without considering the clinical context warrants scrutiny.

Sensitivity measures the true positive rate, indicating the probability of the test detecting the disease in affected individuals, while specificity calculates the true negative rate, showcasing the test's ability to correctly identify healthy individuals. These are their formulas:

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{True positives}}{\text{People with disease}}$$

$$\text{Specificity} = \frac{\text{True negatives}}{\text{Healthy individuals}}$$

Translating these definitions to the present scenario raises pertinent questions: does the 94% sensitivity confirm that the patient has PE, or is the 98% specificity a better indicator of the disease's presence? When relying on the sensitivity, how does one ascertain the presence of disease before

the test, given that the examination was intended to clarify this very uncertainty? Conversely, if one is persuaded by “SpIn and SnOut” mnemonic and uses the 98% specificity, the foundational question remains: how can we conclusively state the patient’s initial health status?

WHY SENSITIVITY AND SPECIFICITY FAIL

At the core of the issue lies the inherent retrospective nature of sensitivity and specificity. Defined by their ability to accurately identify individuals either with or without a disease, these metrics are invariably rooted in post-hoc data. They arise from situations where participants’ health statuses are pre-established, thus serving as a backward-looking measure. In contrast, the clinical realm operates primarily in a ‘pre-hoc’ domain.^{4,5} Here, medical professionals utilize diagnostic tools to discern the presence or absence of a disease when the outcome remains uncertain.

Consider the physician who is informed that a test boasts a sensitivity and specificity both pegged at 90%. Based on a positive result from this test, the immediate instinct might be to surmise a 90% likelihood of the patient suffering from the disease. However, this is a glaring fallacy. The disconnect stems from the foundational basis of sensitivity and specificity: they require prior knowledge of the health status of individuals. Conversely, in most clinical contexts, the very purpose of the test is to elucidate this unknown status. Neither the 90% sensitivity nor the 90% specificity, then, directly provides an accurate estimate of the disease’s probability in the patient.

The complexities of clinical scenarios extend beyond the parameters defined by sensitivity and specificity. Integral to informed decision-making are numerous factors, including a patient’s history, symptomatology, and findings from other diagnostic tests. Yet, sensitivity and specificity operate in isolation, devoid of this multi-dimensional clinical context.

This lacuna is further exacerbated by clinicians’ tendencies to favor intuitive reasoning, especially

in routine problem-solving. This approach, while effective in some instances, can veer towards diagnostic errors due to its inherent lack of structure and analytical rigor.⁶ Another cognitive pitfall lies in the oversight of the diagnostic process’s probabilistic nature, leading to the phenomenon of base-rate neglect.⁷ By disproportionately emphasizing sensitivity and specificity, the clinician may inadvertently overlook the initial disease likelihood or its actual prevalence in a population segment. Such lapses impair the application of Bayesian reasoning and can culminate in skewed clinical judgments.

UNDERSTANDING BAYESIAN REASONING

Bayesian statistics stands as the logical underpinning for addressing the uncertainty inherent in decision-making structures. At its core, the essence of Bayesian reasoning is rather straightforward. In any decision-making scenario, there are quantities or outcomes that have been observed and documented, and there are those that have not been, leading to inherent uncertainties. To make rational and informed decisions, it is imperative to quantify these uncertainties. This quantification is achieved through Bayesian statistics, which provides probability assessments by considering all relevant evidence derived from observed and recorded quantities and outcomes.⁸

The coherence of these probability statements is ensured by Bayes’ theorem, a foundational mathematical result. This theorem ensures that probability assessments, grounded in observed data, logically align, facilitating robust decision-making.

Transitioning to Bayesian reasoning signifies a shift from conventional thinking to a more dynamic, probabilistic approach. In the context of clinical decision making, besides making correct decisions, in daily clinical practice it is also important to make correct decisions quickly and this is supported by Bayesian reasoning.⁹ Rather than relying on black-and-white outcomes, Bayesian thought offers a spectrum of possibilities. It provides a gradient perspective, enabling an understanding of how

new information or diagnostic test results modify the pre-existing probability of a specific outcome.

This gradient view does more than just add depth to diagnostic thinking; it challenges medical professionals to tackle the often-neglected ambiguities that lurk within healthcare. By forcing them to address these ambiguities head-on, Bayesian reasoning prepares clinicians to make decisions that are not only informed but are also rooted in a deep understanding of the intricate interplay of probabilities.

Applying Bayesian reasoning in clinical practice demands an assortment of methodologies. One pivotal tool within the Bayesian framework is the concept of likelihood ratios. While these ratios find their roots in sensitivity and specificity, they provide a more vibrant interpretation of diagnostic outcomes. They shed light on how diagnostic tests recalibrate our estimation of a patient's likelihood of having a specific condition. The strength of likelihood ratios is their capability to embed clinical assessments within the backdrop of prior probabilities or pre-test likelihoods, ensuring a clinician maintains a rounded view that integrates both inherent risks and new data from diagnostic results. From a mathematical viewpoint, the positive likelihood ratio (LR+) and the negative likelihood ratio (LR-) can be expressed as:

$$LR+ = \frac{\text{Sensitivity}}{(1 - \text{specificity})}$$

$$LR- = \frac{(1 - \text{sensitivity})}{\text{Specificity}}$$

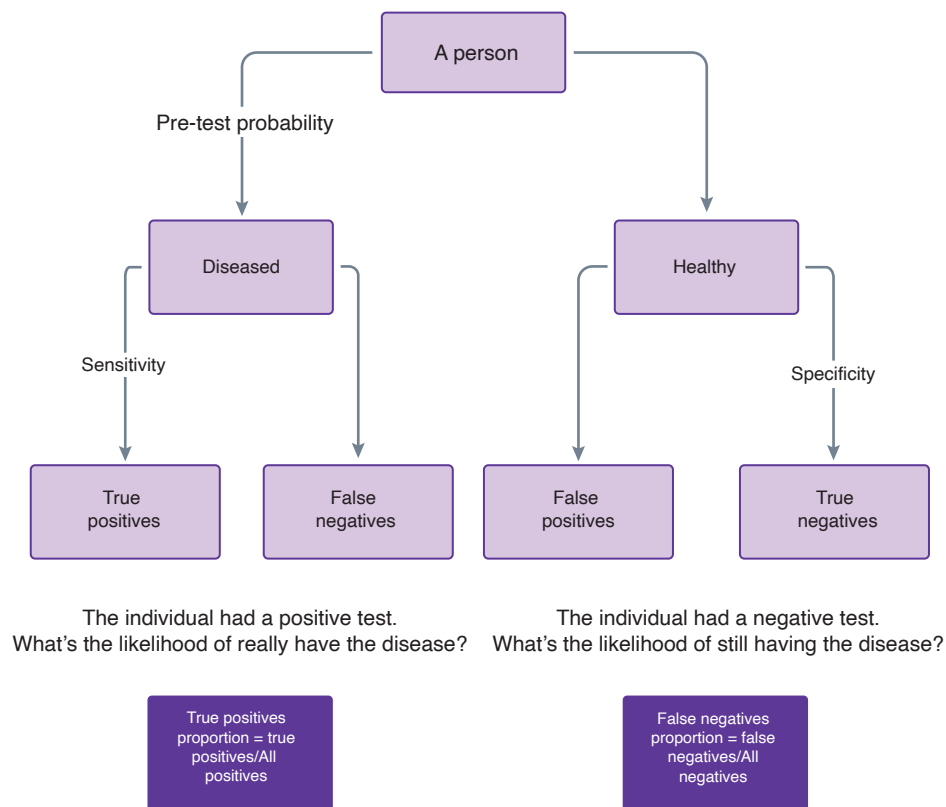
Delving deeper into the essence of these ratios, they serve as pivotal indicators that empower medical practitioners in making informed decisions. When a physician contemplates ordering a diagnostic test, the aim is to identify which test, or combination of tests, can effectively confirm or refute the presence of a disease in a patient. Speaking the language of clinical epidemiology, physicians begin with an initial assessment of the disease likelihood, termed “pre-test probability”. Following the execution of the test, this initial

probability undergoes a modification, culminating in a “post-test probability”. **Figure 1** elucidates this transformational process of “revising the probability of disease”. Likelihood ratios play an instrumental role in indicating the extent of this shift in suspicion based on a specific test result. Given that tests can yield positive or negative results, each diagnostic test inherently carries two likelihood ratios. The LR+ guides us on the magnitude to amplify the disease probability upon obtaining a positive test, while the LR- provides insights into its necessary reduction if the result is negative.¹⁰

A practical interpretation of likelihood ratios is anchored in the following benchmarks: An LR >1 signifies an augmented probability that the target disorder exists. Conversely, an LR <1 suggests a diminished likelihood of the disorder's presence. If the LR equals 1.0, the test result does not alter the disease's probability in any way.

This understanding ushers in some illuminating revelations. A test with an LR+ near or equal to 1.0 does not contribute to the clinical reasoning for the patient, regardless of its sensitivity or specificity. For instance, in a hypothetical scenario a test boasting a specificity of 96% might seem impressive to an uninitiated mind, but a Bayesian thinker would probe into its sensitivity. If the sensitivity stands at a meager 4%, both the positive and LR- hover around 1.0. This implies that a test, which on the surface appeared as a fantastic confirmatory tool, is, in mathematical terms, useless. Furthermore, considering that confidence intervals, by mathematical definition, vary to values lower and higher than those described in research, this variability could imply that a positive test might even argue against the presence of disease (in cases where the LR+ is less than 1.0, for example), or that a negative test could suggest the disease's presence.

In essence, clinicians ought to reflect upon a fundamental query: By what factor do I amplify the chances of the individual having or not having the disease?



Source: the authors.

Figure 1. This diagram illustrates the diagnostic process for determining the presence or absence of a disease in an individual, starting with a pre-test probability. It progresses through the potential outcomes of a diagnostic test, segmented into “diseased” and “healthy” categories. Each category further divides to reflect the test’s results: true positives and false negatives under “diseased”, and true negatives and false positives under ‘healthy’. The diagram emphasizes the importance of sensitivity and specificity in interpreting these results. The subsequent sections present the proportion-based approach to understanding the likelihood of having or not having the disease based on the test outcome. The true positive proportion denotes the chances of genuinely having the disease given a positive result, while the false-negative proportion showcases the likelihood of having the disease even after a negative test result.

To practically utilize the concept of likelihood ratios in clinical reasoning, one might initially believe that merely multiplying the pre-test probability with the likelihood ratio would suffice. However, such an assumption is an oversimplification. In reality, it is not straightforward because likelihood ratios are odds ratios and not direct probability metrics.

To accurately determine the post-test probability, the pre-test probability must first be transformed into odds. Once in this format, the pre-test odds are then multiplied by the appropriate likelihood ratio, be it LR+ for a positive test or LR- for a negative one. This multiplication results in the post-test odds. But our journey does not end here. The final step involves converting these post-test odds back into a probability.

This calculation can be broken down into the following sequence:

1. Convert pre-test probability to odds:

$$\text{Odds (pre-test)} = \frac{\text{Probability}}{1 - \text{probability}}$$

2. Multiply by LR:

$$\text{Odds (post-test)} = \text{Odds (pre-test)} \times \text{LR}$$

3. Convert post-test odds to probability:

$$\text{Probability (post-test)} = \frac{\text{Odds (post-test)}}{1 + \text{Odds (post-test)}}$$

There are websites like <http://getthediagnosis.org/calculator.htm> that make this process a lot easier, by simply asking the user to input sensitivity and specificity or LR+ and LR- and pre-test probability.

Furthermore, the realm of Bayesian reasoning introduces the use of natural frequencies or what we call “Bayesian tree” (**Figure 1**). This approach calls for the drafting of a decision tree, initiated by

gauging the probability of a disease in a particular patient or group. This structure is designed to elucidate how medical testing interacts with pre-existing probabilities to refine our understanding of a patient's health status.¹¹

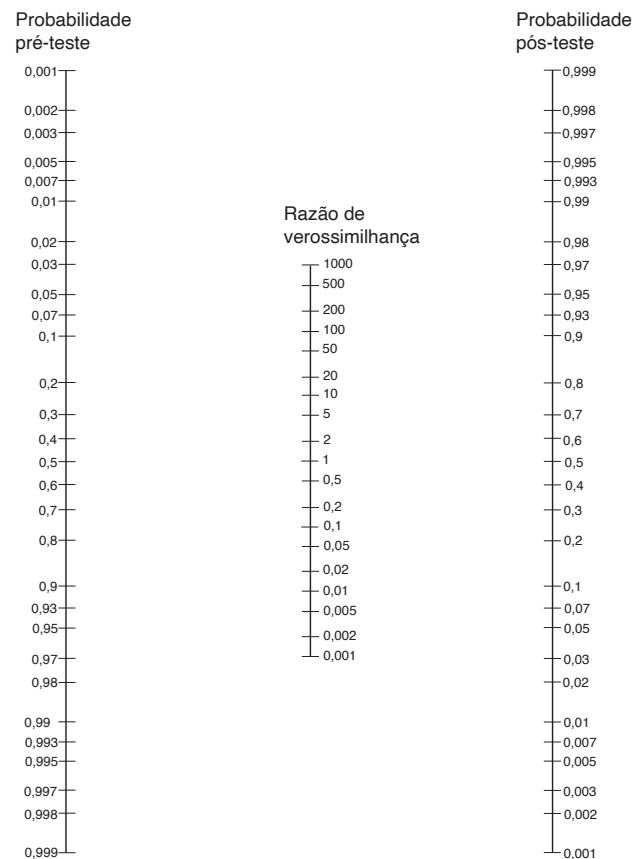
At the outset, there is the pre-test probability, which is a clinician's initial estimation or the epidemiological likelihood of an individual having a disease before any tests are done. This estimation is based on various factors like patient history, clinical symptoms, and epidemiological data.

This tree then bifurcates into two primary branches: "diseased" and "healthy". Each branch then further divides based on the results of the diagnostic test in question. Under "Diseased", there are results that are true positives (correctly identified as having the disease) and false negatives (incorrectly identified as not having the disease despite being diseased). The "Healthy" side delineates into true negatives (correctly identified as not having the disease) and false positives (incorrectly identified as having the disease).

To refine our understanding further: If a test result is positive, the probability of genuinely having the disease is given by the proportion of True Positives among all positive results. If a test result is negative, the likelihood of still having the disease is defined by the proportion of False Negatives among all negative results.

Building on this, Fagan's nomogram arises as a potent visual mechanism.¹² This tool marries pre-test probabilities with likelihood ratios, paving the way to derive post-test probabilities (Figure 2). It is akin to having a visual companion accompanying a clinician through the Bayesian decision-making journey.

To bring the practical implications of Bayesian reasoning, the article will explore three hypothetical, yet common scenarios faced in emergency settings. The initial case will be re-examined, but this time under the Bayesian scope, followed by two subsequent cases.



Source: the authors.

Figure 2. Fagan's nomogram, a graphical representation designed to seamlessly integrate pre-test probabilities with likelihood ratios, subsequently producing post-test probabilities. This depiction facilitates the intuitive understanding and application of Bayesian principles in clinical scenarios.

CLINICAL SCENARIO 1: UNBIASED (BAYESIAN APPROACH)

Reviewing the clinical case of chest pain in an emergency setting, the imaging results of CTPA indicate the presence of a thrombus in one of the pulmonary arteries.

Before starting the analysis, it is important to highlight that diagnostic strategies for PE are based on evaluation of the pretest probability for each patient, which provides an estimate of the clinical probability of PE in a similar patient population. In this case, the pretest probability was determined by the Wells Score which results in a clinical classification with high, intermediate and low probability for PE.

Now that we are unbiased, we can opt for any of the three strategies delineated in the previous

section: likelihood ratio, natural frequencies, or Fagan's nomogram. It is essential to understand that these approaches are different representations of the same Bayesian method, merely visualized in distinct ways, not separate methodologies. Regardless of the choice, the outcome remains consistent. For this case, let's select the straightforward calculation method.

Considering our diagnostic test, it boasts a sensitivity of 94% and a specificity of 98%. With these values in mind, we will proceed to calculate the LR+ and LR-.

$$\text{LR+} = \frac{\text{Sensitivity}}{(1 - \text{specificity})} = \frac{0.94}{(1 - 0.98)} = \frac{0.94}{0.02} = 47$$

$$\text{LR-} = \frac{(1 - \text{sensitivity})}{\text{Specificity}} = \frac{(1 - 0.94)}{0.98} = \frac{0.06}{0.98} = 0.06$$

The derived likelihood ratios are notably good. Specifically, when such findings are present, the odds of someone having a pulmonary thromboembolism multiply approximately 47 times. This is a significant increase and, on its own, might be quite convincing.

However, taking a step back and considering the broader clinical picture is paramount. Our patient does not manifest a classic clinical picture for PE. Bearing this in mind, the clinician has deemed it prudent to assign a pre-test probability for PE of merely 1 in 100 or 1%. This pre-test probability, though low, serves as our foundation. With this 1% probability in hand and given that the test result was positive, we will now transition to calculating the post-test probability.

This becomes:

1. Odds (pre-test) = $\frac{0.01}{(1 - 0.01)} = \frac{0.01}{0.99} = 0.01$
2. Odds (post-test) = $0.01 \times 47 = 0.47$
3. Probability (post-test) = $\frac{0.47}{(1 + 0.47)} = \frac{0.47}{1.47} = 0.31$ or 31%

The computed post-test probability that this individual has a PE stands at 31%, whereas there's a 69% chance they do not have the condition. It is imperative to underscore that a 31% likelihood

is substantially lower than what the impressive sensitivity and specificity figures of 94% and 98% might initially suggest. Nonetheless, this shouldn't be brushed aside.

The physician is now confronted with a patient who has a 31% chance of having pulmonary embolism, a potentially life-threatening ailment. This realization necessitates swift clinical judgment regarding further diagnostic tests or even the initiation of empirical treatment.

Moreover, it is worth mentioning that if upon closer observation, our patient exhibits any clinical signs consistent with PE, even those that might be considered "low-risk", their classification could change. Starting with a low Wells score, for instance, their pre-test probability would rise to 1.3% to 2%.^{13,14}

CLINICAL SCENARIO 2: CHEST PAIN WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

A patient steps into the Emergency Department, describing a sensation of sternal pressure. A swift ECG reveals no signs of ST-segment elevation. It is tempting for a physician to view this absence as a clear indication, steering away from the likelihood of an acute coronary syndrome (ACS), more specifically non-ST elevation ACS (NSTEMI-ACS). Yet, this perspective overlooks the inherent probabilistic essence of medical practice. Diagnostic tools do not offer unequivocal answers; they shift the scales of likelihood.

Emerging findings in the medical literature are shedding light on the precision of ST-segment elevation as a diagnostic marker for acute coronary occlusion. A pivotal study highlighted that the presence of ST-segment elevation carries a sensitivity of 41%, a specificity of 94% and accuracy of 77% when pinpointing occlusion myocardial infarction.¹⁵ To a physician not considering the probability of false-negative outcomes, the absence of ST-segment elevation might give the impression of a definitive absence of coronary occlusion. Such a perspective is a reductionist take on the situation.

To navigate this with more depth, we can lean into the Bayesian framework. By infusing the initial pre-test probability – which we estimated at 80% for an acute coronary occlusion, given the patient’s presentation and risk profile – we can delve deeper. For this exercise, let us adopt the method of natural frequencies (though I must emphasize, choosing another methodology would lead us to the same conclusion). Crafting a Bayesian tree with these inputs nudges us toward a post-test probability of 71.5% that an infarction is underway, even without visible ST-segment elevation (**Figure 3**).

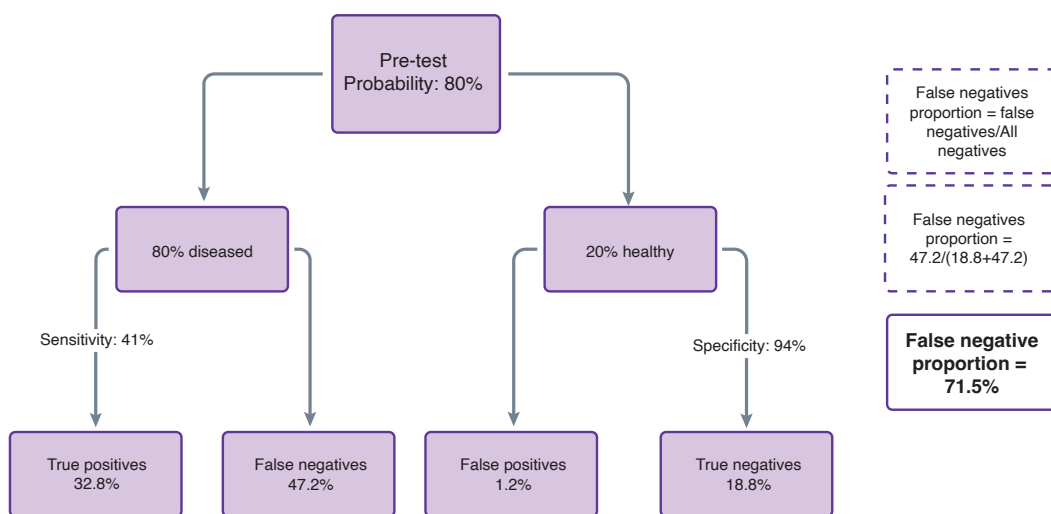
Besides clinical presentation and ECG criteria, biomarkers play a complementary role in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with suspected ACS. One of these biomarkers is the cardiac troponin, whether the high-sensitivity or conventional, which rises rapidly in patients with myocardial infarction and remain elevated for a variable period of time.¹⁶

Despite significant advances in the sensitivity of cardiac troponin tests, more than one in four patients with ST segment elevation myocardial infarction have troponin concentrations below the European Society of Cardiology (ESC) recommended threshold at presentation. This

limitation of troponin dosage occurs because during myocardial infarction, abrupt coronary occlusion can prevent the release of troponin into the circulation until reperfusion is performed.^{17,18} Moreover, troponin does not show the etiology nor distinguish myocardial injury from acute myocardial infarction (AMI). While troponin levels do not alter the revascularization approach in cases of coronary occlusion, its role becomes crucial in instances of false-negative ECGs. In such cases, troponin testing may be the next step and can also present false-negative results in very early acute coronary occlusions still within the optimal timeframe for reperfusion (door-to-needle and door-to-balloon).

CLINICAL SCENARIO 3: WIDE QRS TACHYCARDIA WITH NEGATIVE ELECTROCARDIOGRAM CRITERIA

Imagine a patient with history of ischemic cardiac conditions arriving at the Emergency Department with a wide QRS complex tachycardia. Even with recognized guidelines recommending prompt intervention,¹⁹ the attending physician chooses to distinguish between ventricular tachycardia (VT) and supraventricular tachycardia (SVT) by



Source: the authors.

Figure 3. Bayesian analysis of the probability assessment for acute myocardial infarction in the presence of a non-elevated ST-segment. The diagram starts with a pre-test probability of 80% based on the patient’s clinical presentation. It then splits into “Diseased” and “Healthy” branches, further dissecting the outcomes using the sensitivity and specificity values. The end result showcases the proportions of true positives, false negatives, false positives, and true negatives. The side calculation details the derivation of the false negative proportion, emphasizing its significance in the context of the presented clinical scenario.

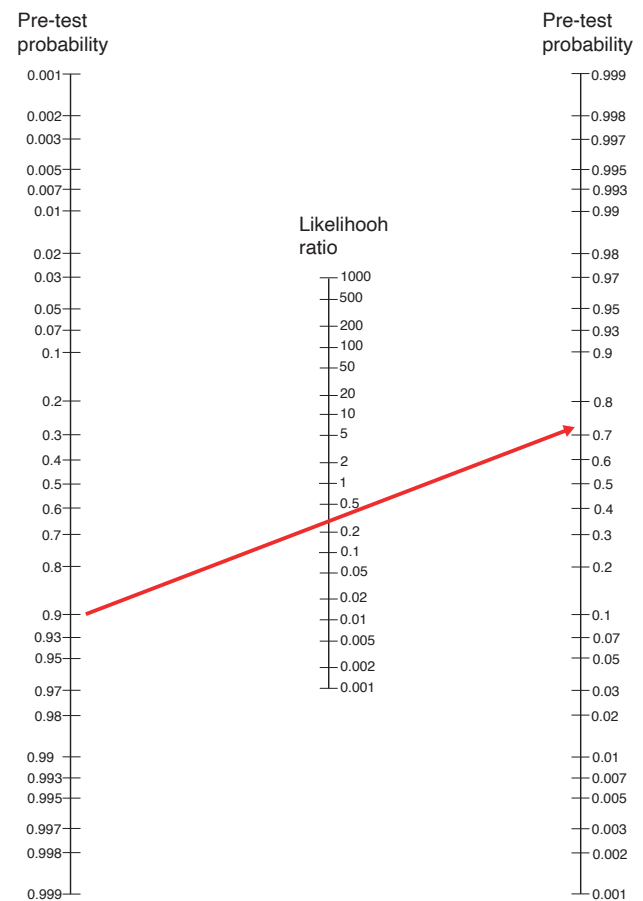
employing the Vereckei parameters.²⁰ The ECG does not show an initial r wave in aVR, the duration of the initial q wave does not exceed 40ms, and the Vi/Vt ratio in aVR indicates SVT rather than VT, leading to treatment based on the latter diagnosis.

Yet, this assessment overlooks the probabilistic nature inherent in medical practice. Each electrocardiographic indicator has its respective LR- for VT: 0.68 without an initial r wave in aVR, 0.73 when the initial q wave does not exceed 40 ms, and 0.60 when the Vi/Vt ratio in aVR signals against VT. In unison, the aggregated LR- for the Vereckei parameters stands at 0.29. To deduce this, we will directly employ the Fagan's nomogram (**Figure 4**), using 90% as pre-test probability based on patient's history.²¹ This leads to the inference that there is a 72% likelihood of the patient experiencing VT, even when all indicators are negative²². This underscores the potential risk of a patient receiving suboptimal care if the most plausible diagnosis is prematurely ruled out.

That is the reason why the ability to differentiate between VT and SVT using ECG criteria may not be as clinically impactful as traditionally believed. Relying solely on these criteria can lead to misdiagnoses and may not significantly alter immediate clinical management. It is essential to follow emergency arrhythmia guidelines and to consult with an electrophysiologist for a comprehensive evaluation post-stabilization.

EMBRACING UNCERTAINTY: LIMITATIONS OF BAYESIAN REASONING

Embracing uncertainty in medicine is a challenging endeavor. The Bayesian approach may initially appear overly idealistic in practice. Despite physicians' awareness of uncertainty, there is a reluctance within medical culture to openly recognize and deal with it. Our educational systems, clinical case discussions, and research paradigms are built on the conviction that we must distill a wide array of symptoms, signs, and test results into a conclusive diagnosis. We are often compelled to



Source: the authors.

Figure 4. Fagan's nomogram relating pre-test probabilities to post-test probabilities via different likelihood ratios. The diagonal red line represents the direct correlation between the pre-test and post-test probabilities. This visualization aids clinicians in updating disease probabilities following diagnostic tests. The nomogram is a valuable tool in evidence-based medicine, assisting in clinical decision-making by integrating quantitative data.

formulate a definitive differential diagnosis with limited information and encourage our trainees to commit to a decision, disregarding the profound impact cognitive biases might have under these circumstances. Regularly, the goal shifts towards converting the patient's complex story into a simplistic, definitive diagnosis that fits neatly into established categories. This tendency risks diminishing the intricate and evolutionary nature of clinical reasoning and, at the same time, stands in contrast to the very ideals of personalized, patient-centric care.²³

In the realm of contemporary medicine, the tendency is to sidestep or outright ignore uncertainty, both knowingly and unknowingly. This avoidance is somewhat understandable; uncertainty introduces a feeling of vulnerability,

an apprehension about the unknown that's deeply unsettling. It propels us towards seeking certainty, to find solace in the black-and-white, away from the uncomfortable, ambiguous grays. Our medical protocols and guidelines often prioritize clear-cut, binary outcomes, further perpetuating this desire for certainty. Physicians might also harbor concerns that voicing uncertainty could be perceived as a lack of knowledge by patients and colleagues, prompting them to conceal their doubts. This attitude is largely influenced by a tradition of rationalism that promises a false sense of security and definitive understanding.²⁴

However, the inherent uncertainties of life and medicine inherently limit the Bayesian method. Physicians will not always have pre-test probabilities readily available from previous studies, and even when they do, those probabilities might have been skewed due to patient selection bias or may not perfectly match the patient's specific situation, leaving only extrapolation as an option. Similarly, the application of tests is not immune to biases such as patient selection, incorporation bias, or spectrum bias, which can all skew the outcomes of research determining the likelihood ratios used in calculations. The uncertainty in Bayesian reasoning reflects the uncertainty in medicine itself.

For medical professionals, it is vital to see uncertainty not as an obstacle but as an essential aspect of clinical practice. Recognizing and accepting this uncertainty is key to delivering care that is tailored to each patient's specific needs and circumstances. By being mindful of the inherent unpredictabilities in medicine, clinicians can make more considered and individualized decisions. This approach enhances the quality of care provided and builds a foundation of trust and openness between the patient and healthcare provider.

CONCLUSION

In the intricate and demanding environment of emergency medicine, clinicians are often called upon to make swift and critical decisions, many of which are grounded in diagnostic testing. The

clinical scenarios presented in this article underscore the profound significance of adopting a judicious, Bayesian approach, integrating both clinical acumen and diagnostic data. The era of evidence-based medicine in which we find ourselves champions the amalgamation of clinical experience with current evidence and patient values. However, the propensity to over-rely on diagnostic tests, often perceived as the infallible arbiters of disease, can be a slippery slope.

Our clinical scenarios elucidate the fallibility that can emerge when diagnostic tests are perceived through an overly deterministic lens. Relying blindly on diagnostics, be it due to their impressive sensitivity and specificity or established guidelines, can lead to both false positives and false negatives. Such misdiagnoses have palpable ramifications, jeopardizing patient outcomes.

Emergency practitioners are adept at navigating the labyrinth of differential diagnoses, often relying on intuition sharpened by years of experience. However, the key takeaway from this discourse is the indispensable nature of blending that intuition with a probabilistic reasoning approach. Such an approach guards against the potential pitfalls of over-trusting or underestimating diagnostic tools. As healthcare professionals, our primary mandate is the welfare and safety of our patients. By embracing a rational, Bayesian mindset and understanding the inherent limitations and strengths of our diagnostic arsenal, we can hone our decision-making process and further that mandate.

REFERENCES

1. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA-a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:5.
2. Natesan S, Bailitz J, King A, Krzyzaniak SM, Kennedy SK, Kim AJ, et al. Clinical Teaching: An Evidence-based Guide to Best Practices from the Council of Emergency Medicine Residency Directors. *West J Emerg Med.* 2020;21(4):985-98.
3. Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Wiercioch W, et al. Systematic review and meta-analysis of test accuracy for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Blood Advances.* 2020;4(18):4296-311.
4. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ.* 1994;308(6943):1552.
5. Moons KG, Harrell FE. Sensitivity and specificity should be de-emphasized in diagnostic accuracy studies. *Acad Radiol.* 2003;10(6):670-2.

6. Croskerry P. From mindless to mindful practice – cognitive bias and clinical decision making. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2445-8.
7. O'Sullivan ED, Schofield SJ. Cognitive bias in clinical medicine. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh.* 2018;48(3):225-32.
8. Ashby D, Smith AF. Evidence-based medicine as Bayesian decision-making. *Stat Med.* 2000;19(23):3291-305.
9. Binder K, Krauss S, Schmidmaier R, Braun LT. Natural frequency trees improve diagnostic efficiency in Bayesian reasoning. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* 2021;26(3):847-63.
10. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168-9.
11. McDowell M, Jacobs P. Meta-analysis of the effect of natural frequencies on Bayesian reasoning. *Psychological Bulletin.* 2017;143(12):1273-312.
12. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med.* 1975;293(5):257.
13. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001;135(2):98-107.
14. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2004;44(5):503-10.
15. Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Accuracy of OMI ECG findings versus STEMI criteria for diagnosis of acute coronary occlusion myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100767.
16. Vasile VC, Jaffe AS. High-sensitivity cardiac troponin for the diagnosis of patients with acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(10):92.
17. Wereski R, Chapman AR, Lee KK, Smith SW, Lowe DJ, Gray A, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentrations at presentation in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1302-4.
18. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, Dixon SR, Bhatt DL, Madder RD, et al. Relationship between troponin on presentation and in-hospital mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(19):e013551.
19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Association of the American College of Cardiology. 2018;72(14):e91-220.
20. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Heart Rhythm.* 2008;5(1):89-98.
21. Baerman JM, Morady F, DiCarlo LA, de Buitelir M. Differentiation of ventricular tachycardia from supraventricular tachycardia with aberration: value of the clinical history. *Ann Emerg Med.* 1987;16(1):40-3.
22. de Alencar Neto JN. Applying Bayesian reasoning to electrocardiogram interpretation. *J Electrocardiol.* 2023;81:295-9.
23. Simpkin AL, Schwartzstein RM. Tolerating Uncertainty - The Next Medical Revolution? *N Engl J Med.* 2016;375(18):1713-5.
24. Kassirer JP. Our stubborn quest for diagnostic certainty. A cause of excessive testing. *N Engl J Med.* 1989;320(22):1489-91.

Limiars de transfusão para orientar a transfusão de hemácias: uma revisão Cochrane

JEFFREY L CARSON^A, SIMON J STANWORTH^A, JANE A DENNIS^A, MARIALENA TRIVELLA, NAREG ROUBINIAN, DEAN A FERGUSSON, DARRELL TRIULZI, CAROLYN DORÉE, PAUL C HÉBERT

Authors' declarations of interest

Version published: 21 December 2021 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub5>

RESUMO

Introdução

O limiar ideal de hemoglobina para o uso de transfusões de hemácias em pacientes anêmicos continua sendo um campo ativo de pesquisa. O sangue é um recurso escasso e, em alguns países, as transfusões são menos seguras do que em outros devido a testes inadequados para patógenos virais. Se uma política liberal de transfusão não melhora os desfechos clínicos, ou se é equivalente, então adotar uma abordagem mais restritiva poderia ser reconhecido como padrão de cuidado.

Objetivos

O objetivo desta atualização da revisão foi comparar a mortalidade em 30 dias e outros desfechos clínicos em participantes randomizados para limiars restritivos versus liberais de hemoglobina para transfusão de hemácias em todas as condições clínicas. O limiar restritivo de transfusão utiliza uma concentração mais baixa de hemoglobina como limite para transfusão (mais comumente, 7,0 g/dL a 8,0 g/dL), enquanto o limiar liberal de transfusão utiliza uma concentração mais alta de hemoglobina como limite para transfusão (mais comumente, 9,0 g/dL a 10,0 g/dL).

Métodos de busca

Identificamos estudos por meio de pesquisas atualizadas: CENTRAL (2020, Edição 11), MEDLINE (1946 a novembro de 2020), Embase (1974 a

novembro de 2020), Transfusion Evidence Library (1950 a novembro de 2020), Web of Science Conference Proceedings Citation Index (1990 a novembro de 2020) e registros de estudos (novembro de 2020). Verificamos as listas de referência de outras revisões publicadas e artigos relevantes para identificar ensaios adicionais. Tínhamos conhecimento de um estudo identificado em uma busca anteriores que estava em processo de publicação (em fevereiro de 2021) e conseguimos incluí-lo antes da finalização desta revisão.

Critério de seleção

Incluimos estudos randomizados de participantes cirúrgicos ou médicos que recrutaram adultos ou crianças, ou ambos. Excluimos estudos focados em neonatos.

Os ensaios elegíveis designaram grupos de intervenção com base em diferentes cronogramas ou limiars ou 'gatilhos' de transfusão. Esses limiars seriam definidos por uma concentração de hemoglobina (Hb) ou hematócrito (Hct) abaixo da qual uma transfusão de hemácias seria administrada; a concentração de hemoglobina continua sendo o marcador mais comumente aplicado para determinar a necessidade de transfusão de hemácias na prática clínica. Incluimos ensaios nos quais os pesquisadores alocaram os participantes em limiars mais elevados ou estratégias de transfusão mais liberais em comparação com as mais restritivas, que podem incluir a ausência de transfusão. Como nas versões anteriores desta

Como citar: Carson JL, Stanworth SJ, Dennis J, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, et al. Limiars de transfusão para orientar a transfusão de hemácias: uma revisão Cochrane. JBMED. 2024;4(2):e24021.

revisão, não excluímos ensaios não registrados publicados após 2010 (conforme a política do Grupo Cochrane de Lesões, 2015); no entanto, realizamos análises para considerar o impacto diferencial dos resultados dos ensaios para os quais o registro prospectivo não pôde ser confirmado.

Coleta dos dados e análises

Identificamos estudos para inclusão e extraímos dados usando métodos Cochrane. Agrupamos as razões de risco dos desfechos clínicos em diversos ensaios usando um modelo de efeitos aleatórios. Dois revisores extraíram os dados, de forma independente, e avaliaram o risco de viés. Realizamos análises pré-definidas por subgrupos clínicos. Definimos os participantes alocados aleatoriamente ao limiar de transfusão mais baixo como pertencentes ao grupo de ‘transfusão restritiva’ e aqueles alocados aleatoriamente ao limiar de transfusão mais alto como pertencentes ao grupo de ‘transfusão liberal’.

Principais resultados

Um total de 48 ensaios, envolvendo dados de 21.433 participantes (no início), em uma variedade de contextos clínicos (por exemplo, cirurgia ortopédica, cardíaca ou vascular; cuidados intensivos; perda aguda de sangue (incluindo sangramento gastrointestinal); síndrome coronariana aguda; câncer; leucemia; malignidades hematológicas), preencheram os critérios de elegibilidade. A concentração de hemoglobina usada para definir o grupo de transfusão restritiva na maioria dos estudos (36) foi entre 7,0 g/dL e 8,0 g/dL. A maioria dos ensaios incluiu apenas adultos; três ensaios se centraram em crianças.

Os estudos incluídos geralmente apresentavam baixo risco de viés nos principais domínios, incluindo ocultação de alocação e dados de desfechos incompletos.

As estratégias restritivas de transfusão reduziram o risco de receber pelo menos uma transfusão de hemácias em 41% em uma ampla gama de contextos clínicos (razão de risco (RR) 0,59, intervalo

de confiança (IC) de 95% 0,53 a 0,66; 42 estudos, 20.057 participantes; evidência de alta qualidade), com uma grande quantidade de heterogeneidade entre os ensaios ($I^2 = 96\%$).

No geral, as estratégias transfusão restrita não aumentaram nem diminuíram o risco de mortalidade em 30 dias em comparação com as estratégias de transfusão liberal (RR 0,99, IC 95% 0,86 a 1,15; 31 estudos, 16.729 participantes; $I^2 = 30\%$; evidência de qualidade moderada) nem em relação a nenhum dos outros desfechos avaliados (ou seja, eventos cardíacos (evidência de baixa qualidade), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboembolismo (todas as evidências de alta qualidade)). Evidências de alta qualidade mostram que o limiar de transfusão liberal não afetou o risco de infecção (pneumonia, infecção de ferida ou bacteremia). Reações específicas à transfusão são incomuns e foram relatadas de forma inconsistente nos estudos.

Observamos menor certeza na força das evidências para apoiar a segurança dos limiares de transfusão restritiva para os seguintes subgrupos clínicos predefinidos: infarto do miocárdio, cirurgia vascular, neoplasias hematológicas e distúrbios crônicos da medula óssea.

Conclusão dos autores

A transfusão em uma concentração restritiva de hemoglobina diminuiu em 41% a proporção de pessoas expostas à transfusão de RBC em uma ampla variedade de contextos clínicos. Em todos os estudos, não há evidências que sugiram que uma estratégia de transfusão restritiva tenha impacto na mortalidade em 30 dias, na mortalidade em outros períodos ou na morbidade (como eventos cardíacos, infarto do miocárdio, derrame, pneumonia, tromboembolismo, infecção) em comparação com uma estratégia de transfusão liberal.

Apesar de incluir mais 17 ensaios randomizados (e 8.846 participantes), os dados ainda são insuficientes para informar a segurança das políticas de transfusão em contextos clínicos importantes e selecionados, como infarto do miocárdio, doença

cardiovascular crônica, lesão neurológica ou traumatismo craniano, acidente vascular cerebral, trombocitopenia e câncer ou doenças hematológicas, incluindo falência crônica da medula óssea.

É necessário realizar mais trabalhos para aprimorar nossa compreensão dos desfechos além da mortalidade. A maioria dos ensaios comparou apenas dois limiares separados de concentração de hemoglobina, o que pode não identificar o limiar ótimo real para transfusão em um paciente específico. A concentração de hemoglobina pode não ser o marcador mais informativo da necessidade de transfusão em pacientes individuais com diferentes graus de adaptação fisiológica à anemia. Apesar dessas questões, os resultados gerais fornecem boas evidências de que as transfusões com hemácias alógenas podem ser evitadas na maioria dos pacientes com valores de hemoglobina entre 7,0 g/dL e 8,0 g/dL. Alguns subgrupos de pacientes podem se beneficiar de transfusões de hemácias para manter concentrações de hemoglobina mais elevadas; os esforços de pesquisa devem se concentrar nesses contextos clínicos.

RESUMO PARA LEIGOS

É seguro usar contagens sanguíneas mais baixas (níveis de hemoglobina) como um gatilho para transfusão de sangue, a fim de realizar menos transfusões de sangue?

Mensagens-chave

- Não há evidências de que administrar transfusões de sangue a pacientes com contagens sanguíneas mais baixas (níveis de hemoglobina de 7,0 g/dL a 8,0 g/dL), em comparação com contagens sanguíneas mais altas (9,0 g/dL a 10,0 g/dL), afete os riscos de morte, ataque cardíaco, infarto do miocárdio, derrame, pneumonia, coágulos sanguíneos ou infecção.
- Administrar sangue apenas a pacientes com contagens sanguíneas mais baixas (7,0 g/dL a 8,0 g/dL) reduziria significativamente a quantidade de sangue transfundida. Também reduziria o risco de transfusões desnecessárias (as transfusões podem ter efeitos prejudiciais).

- Mais pesquisas são necessárias para:
 - determinar o nível de hemoglobina no qual uma transfusão de sangue é necessária em pessoas que sofreram um ataque cardíaco, lesão cerebral ou têm câncer; e
 - melhorar nossa compreensão dos desfechos além da mortalidade, incluindo a qualidade de vida.

O que acontece com as pessoas que precisam de transfusões sanguíneas?

Médicos e profissionais de saúde frequentemente realizam transfusões de sangue em pessoas que perdem sangue devido a cirurgias, sangramentos ou doenças. Por exemplo, transfusões de sangue podem ajudar pacientes com anemia a se recuperarem após cirurgias, mas devem ser administradas apenas quando ajudam as pessoas a melhorarem de sua condição médica. O sangue é um recurso limitado e a transfusão não está isenta de riscos, especialmente para pessoas em países de baixa renda, onde o sangue utilizado nas transfusões pode não ser testado para vírus prejudiciais, como HIV ou hepatite.

O que queríamos descobrir?

A contagem sanguínea mede a quantidade de hemoglobina no sangue. A hemoglobina é uma proteína que confere a cor vermelha ao sangue e transporta oxigênio pelo corpo. Uma contagem sanguínea normal é de cerca de 12 gramas por decilitro (12 g/dL). Queríamos descobrir se é seguro adiar a transfusão de sangue até que a contagem sanguínea caia para entre 7,0 g/dL e 8,0 g/dL, em vez de transfundir mais cedo com contagens sanguíneas mais altas entre 9,0 g/dL e 10,0 g/dL.

O que nós fizemos?

Examinamos os resultados de estudos que atribuíram pacientes a um de dois grupos por acaso (por exemplo, lançando uma moeda). Em um grupo, os pacientes só receberam transfusões sanguíneas se o seu nível de hemoglobina cair

abaixo de um limite mais alto (tipicamente, de 9,0 g/dL a 10,0 g/dL). No outro grupo, os pacientes receberam transfusões sanguíneas se os seus níveis de hemoglobina caírem abaixo de um limite mais baixo (normalmente, 7,0 g/dL a 8,0 g/dL).

O que nós encontramos?

Encontramos 48 estudos que envolveram 21.433 pacientes. Os pacientes haviam sido hospitalizados por uma variedade de razões, incluindo: cirurgia óssea (ortopédica), cardíaca ou vascular; cuidados intensivos; perda aguda de sangue (por exemplo, por sangramento no estômago ou intestinos); doenças cardíacas; câncer e cânceres sanguíneos. Os estudos compararam limiares de contagem sanguínea mais altos ou mais baixos para transfusão de sangue. (O “limiar” é o nível de contagem sanguínea que precisaria ser atingido antes de uma transfusão ser administrada.)

Transfusão

Descobrimos que os pacientes que receberam transfusões apenas com limiares de contagem sanguínea mais baixos tiveram uma probabilidade 41% menor de receber uma transfusão de sangue do que aqueles que as receberam apenas com limiares de contagem sanguínea mais altos. Se o limiar inferior fosse aplicado rotineiramente pela equipe médica, isso resultaria em uma redução substancial na quantidade de sangue necessária.

Morte e eventos nocivos

Não houve diferença clara no risco de morte nos 30 dias seguintes à recepção ou não de uma

transfusão para os pacientes nos dois grupos de limiares diferentes.

Também não houve diferença clara entre os grupos de limiar baixo e alto quanto ao número de eventos graves prejudiciais que ocorreram após os pacientes receberem ou não receberem transfusão de sangue. Os eventos prejudiciais registrados incluíram infecção (pneumonia, infecção de ferida e septicemia), ataques cardíacos, derrames e problemas com coágulos sanguíneos.

Quais são as limitações das evidências?

Descobrimos que a maioria dos estudos apresentava uma alta qualidade de evidência; eles foram conduzidos adequadamente e utilizaram métodos que minimizaram os vieses que poderiam tornar a validade dos resultados incerta.

Estamos confiantes nas evidências relacionadas à probabilidade de receber uma transfusão, morte dentro de 30 dias da transfusão, ataque cardíaco, derrame e infecção. Estamos moderadamente confiantes nas evidências relacionadas aos problemas causados por coágulos sanguíneos, mas houve poucos casos em ambos os grupos para que pudéssemos ter uma confiança maior.

Poucos estudos avaliaram a qualidade de vida para que possamos ver se ela variou entre os grupos.

Até que ponto estas evidências estão atualizadas?

Esta Revisão Cochrane atualiza nosso trabalho anterior sobre este assunto (última publicação em 2016). Dezesete novos estudos estão incluídos. As evidências estão atualizadas até novembro de 2020.

Ressonância magnética (RM) para diagnóstico de apendicite aguda: uma revisão Cochrane

NIGEL D'SOUZA, GEORGINA HICKS, RICHARD BEABLE, ANTONY HIGGINSON, BO RUD

Authors' declarations of interest

Version published: 14 December 2021 Version history

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012028.pub2>

RESUMO

Introdução

A apendicite continua sendo uma doença difícil de diagnosticar, e recursos de imagem são comumente utilizados. A ressonância magnética (RM) é um exame de imagem que pode ser usado para diagnosticar a apendicite. Ela não é comumente considerada um exame de imagem de primeira linha para apendicite, mas a acurácia diagnóstica relatada em alguns estudos é equivalente à tomografia computadorizada (TC). Por não expor os pacientes à radiação, é uma modalidade de imagem atrativa, principalmente em mulheres e crianças.

Objetivos

O objetivo primário foi determinar a acurácia diagnóstica da RM para detectar apendicite em todos os pacientes.

Objetivos secundários:

Investigar a acurácia da RM em subgrupos de gestantes, crianças e adultos.

Investigar a influência potencial de variáveis de varredura da RM como sequências, espessura de corte ou campo de visão.

Métodos de busca

Pesquisamos o *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE e Embase até fevereiro de 2021. Também, pesquisamos as referências dos estudos incluídos e outras revisões

sistemáticas para identificar novos estudos. Não excluímos estudos não publicados, publicados em outro idioma ou retrospectivos.

Critério de seleção

Incluímos estudos que compararam o desfecho de uma RM para suspeita de apendicite com um padrão de referência de histologia, achados intraoperatórios ou acompanhamento clínico. Três membros da equipe de estudo filtraram independentemente os resultados da busca para identificar estudos elegíveis.

Coleta dos dados e análises

Nós extraímos os dados do estudo de forma independente e avaliamos a qualidade do estudo usando a ferramenta de avaliação de qualidade de estudos de acurácia diagnóstica - revisada (QUADAS-2). Utilizamos o modelo bivariado para calcular estimativas combinadas de sensibilidade e especificidade.

Principais resultados

Identificamos 58 estudos com dados suficientes para meta-análise, incluindo um total de 7.462 participantes (1.980 com e 5.482 sem apendicite aguda). As estimativas de sensibilidade variaram de 0,18 a 1,0; as estimativas de especificidade variaram de 0,4 a 1,0. A sensibilidade resumida foi de 0,95 (intervalo de confiança de 95% (IC) 0,94 a 0,97); a especificidade resumida foi de 0,96 (95% IC 0,95 a 0,97). A sensibilidade e

Como citar: D'Souza N, Hicks G, Beable R, Higginson A, Rud B. Ressonância magnética (RM) para diagnóstico de apendicite aguda: uma revisão Cochrane. JBMEDE. 2024;4(2):e24022.

especificidade permaneceram altas na análise de subgrupo para mulheres grávidas (sensibilidade 0,96 (IC 95% 0,88 a 0,99); especificidade 0,97 (IC 95% 0,95 a 0,98); 21 estudos, 2.282 mulheres); crianças (sensibilidade 0,96 (IC 95% 0,95 a 0,97); especificidade 0,96 (IC 95% 0,92 a 0,98); 17 estudos, 2.794 crianças); e adultos (sensibilidade 0,96 (IC 95% 0,93 a 0,97); especificidade 0,93 (IC 95% 0,80 a 0,98); 9 estudos, 1.088 participantes), bem como diferentes técnicas de varredura. Em uma coorte hipotética de 1.000 pacientes, haveria 12 resultados falso-positivos e 30 resultados falso-negativos. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi baixa, e o risco de viés foi alto ou incerto em 53% a 83% dos domínios do QUADAS-2.

Conclusão dos autores

A RM parece ser altamente precisa na confirmação e exclusão de apendicite aguda em adultos, crianças e mulheres grávidas, independentemente do protocolo. A qualidade metodológica dos estudos incluídos geralmente foi baixa devido ao acompanhamento incompleto e aos baixos padrões, o que pode resultar em estimativas resumidas de sensibilidade e especificidade enviesadas. Não pudemos avaliar o impacto e a direção do possível viés devido ao número muito baixo de estudos de alta qualidade. Estudos comparando protocolos de RM foram poucos e, embora não tenhamos encontrado influência das variáveis do protocolo de RM nas estimativas resumidas de acurácia, nossos resultados não descartam que alguns protocolos de RM sejam mais precisos do que outros.

RESUMO PARA LEIGOS

Ressonância magnética (RM) para diagnóstico de apendicite aguda

Pergunta da revisão

Para verificar a acurácia da ressonância magnética (RM), uma ferramenta de imagem médica usada para tirar fotos detalhadas do interior do corpo, para testar a presença de apendicite.

Por que o diagnóstico de apendicite é importante?

Apendicite é uma condição muito comum que geralmente é tratada com cirurgia de emergência, mas pode ser difícil de diagnosticar. Até um em cada quatro pacientes pode ser diagnosticado incorretamente com apendicite. Ferramentas como a RM podem ajudar a diagnosticar a apendicite de forma rápida e precoce.

O que foi estudado nesta revisão?

Estudamos a acurácia da RM para diagnosticar apendicite em todos os pacientes.

Quais foram os principais resultados da revisão?

Analisamos os resultados de 58 estudos com 7.462 participantes para calcular a acurácia da RM. Os resultados desses estudos indicam que, em teoria, se a RM fosse utilizada em 1.000 pacientes com suspeita de apendicite, sendo que 250 pacientes realmente tivessem apendicite, então:

- aproximadamente 250 pacientes terão um resultado de RM indicando apendicite, sendo que 12 deles não terão realmente apendicite; e
- dos 750 pacientes com um resultado indicando que a apendicite não está presente, 30 terão apendicite de fato.

A RM permaneceu muito precisa ao analisar especificamente adultos, mulheres grávidas e crianças.

Até que ponto os resultados dos estudos desta revisão são confiáveis?

Houve problemas com a forma como a maioria dos estudos foi conduzida, o que pode ter levado a uma aparente precisão maior da RM do que ela realmente é.

A quem se aplicam os resultados desta revisão?

Os resultados se aplicam a pessoas com suspeita de apendicite, incluindo adultos, mulheres grávidas e

crianças. A maioria dos estudos foi realizada na Europa e América do Norte em grandes hospitais universitários. Os pacientes frequentemente haviam passado por uma ultrassonografia sem um resultado claro.

Quais são as principais mensagens desta revisão?

Com base nos estudos incluídos nesta revisão, a RM parece ser um teste muito preciso para diagnosticar apendicite. A chance de diagnosticar erroneamente alguém com apendicite ou

não detectar a apendicite foi inferior a 5%. No entanto, como a maioria dos estudos incluídos apresentou problemas, não podemos confiar totalmente em seus resultados. Embora a RM seja promissora, até que estudos melhores sejam realizados, não podemos recomendar firmemente o uso da RM para o diagnóstico de apendicite.

Até que ponto esta revisão está atualizada?

Nós buscamos e utilizamos estudos publicados até fevereiro de 2021.

Conheça nossos PodCasts:



Disponíveis no Spotify! 

**Filie-se à ABRAMEDE e fortaleça
a Medicina de Emergência
Brasileira.**



Saiba mais: www.abramede.com.br

