Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.32794

PREDIÇÃO DE COMPLICAÇÕES DA DENGUE: BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E HEMATOLÓGICOS

PREDICTION OF DENGUE COMPLICATIONS: INFLAMMATORY AND HEMATOLOGICAL BIOMARKERS

Bianca Oliveira Bomfim[1]
Luis Felipe Gonçalves de Souza[2]
Jordanna Porto Inácio[3]
Barbara Costa Nascimento[4]
Fernanda Joyce Rodrigues Noleto Veloso[5]
Franciele Cardoso[6]
Júlia Lima Correia[7]
Louise Santos de Souza Carvalho[8]
Guilherme de Moura Miranda[9]

RESUMO: Objetivo: identificar evidências prognósticas sobre biomarcadores inflamatórios e hematológicos medidos antes de complicações da dengue. Métodos: esta revisão sistemática incluiu estudos prognósticos primários publicados entre 2021 e 2026, orientada pela pergunta PICOTS e por componentes aplicáveis do PRISMA 2020. Foram identificados 29 registros provenientes de levantamento bibliográfico prévio e identificação complementar, nas bases de dados da PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. Foram elegíveis estudos longitudinais ou coortes com mensuração dos biomarcadores antes dos desfechos. A apreciação crítica considerou domínios de validade e aplicabilidade compatíveis com QUIPS e PROBAST+AI. Dengue grave, dengue moderada/grave e extravasamento plasmático foram sintetizados separadamente, sem metanálise, devido à heterogeneidade e à sobreposição de populações. Resultados: após remoção de uma duplicata e aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco publicações de quatro populações independentes integraram a síntese. Em 338 pacientes inicialmente não graves, a quimase apresentou AUROC 0,835 para dengue grave posterior (26 eventos). Em 99 adultos, o suPAR febril apresentou AUROC 0,82 para dengue grave. A ferritina dos dias 3–4 apresentou AUC 0,78 para extravasamento plasmático em 209 participantes, desfecho distinto de dengue grave. Na coorte IDAMS, modelos hematológicos e clínicos apresentaram AUC aproximada de 0,68 na avaliação basal e de 0,73–0,85 após atualização diária para dengue moderada/grave; outra publicação da mesma coorte avaliou painéis inflamatórios e endoteliais. Conclusão: biomarcadores podem complementar o monitoramento clínico, mas heterogeneidade dos desfechos e validação externa limitada impedem recomendar pontos de corte universais.

[1] Graduada em Medicina. Universidade Evangélica de Goiás.
[2] Graduado em Medicina. Universidade de Rio Verde.
[3] Graduada em Medicina. Faculdade Atenas.
[4] Graduada em Medicina. Universidade Federal do Cariri.
[5] Graduada em Medicina. Afya Educação Médica.
[6] Residente em Clínica Médica. Faculdade Morgana Potrich.
[7] Residente em Clínica Médica. Hospital Municipal Souza Aguiar.
[8] Residente em Clínica Médica. Universidade Nova Iguaçu.
[9] Graduado em Medicina. Universidade de Gurupi.

Palavras-chave: Dengue. Biomarcadores. Prognóstico. Hemograma. Inflamação. Complicações.

ABSTRACT: Objective: To identify prognostic evidence regarding inflammatory and hematological biomarkers measured prior to the onset of dengue complications. Methods: This systematic review included primary prognostic studies published between 2021 and 2026, guided by the PICOTS framework and relevant components of the PRISMA 2020 statement. A total of 29 records were identified through an initial literature search and supplementary identification across the PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS databases. Eligible studies included longitudinal or cohort designs in which biomarkers were measured prior to the clinical outcomes. Critical appraisal was conducted using validity and applicability domains consistent with the QUIPS and PROBAST+AI tools. Outcomes—specifically severe dengue, moderate/severe dengue, and plasma leakage—were synthesized separately; no meta-analysis was performed due to heterogeneity and population overlap. Results: Following the removal of one duplicate and the application of eligibility criteria, five publications representing four independent study populations were included in the synthesis. Among 338 patients who were initially non-severe, chymase levels yielded an AUROC of 0.835 for the subsequent development of severe dengue (26 events). In a cohort of 99 adults, febrile-phase suPAR levels showed an AUROC of 0.82 for severe dengue. Ferritin levels measured on days 3–4 yielded an AUC of 0.78 for plasma leakage—an outcome distinct from severe dengue—in 209 participants. In the IDAMS cohort, hematological and clinical models achieved an AUC of approximately 0.68 at baseline, increasing to 0.73–0.85 following daily updates for the prediction of moderate/severe dengue; another publication from the same cohort evaluated inflammatory and endothelial biomarker panels. Conclusion: While biomarkers may complement clinical monitoring, the heterogeneity of outcomes and limited external validation preclude the recommendation of universal cutoff values.

Keywords: Dengue. Biomarkers. Prognosis. Blood cell count. Inflammation. Complications.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose de evolução clínica variável: muitos casos permanecem autolimitados, enquanto uma parcela pode apresentar extravasamento plasmático grave, hemorragia importante ou comprometimento de órgãos. Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a gravidade depende de manifestações clínicas específicas, e não exclusivamente de alterações laboratoriais isoladas (OMS, 2009). Em epidemias, a identificação precoce de pacientes que evoluirão para complicações é importante para priorizar observação, retorno programado e hospitalização, evitando tanto altas inseguras quanto internações desnecessárias.

Predição e associação contemporânea não são equivalentes. Para afirmar que um marcador antecipa agravamento, sua aferição deve ocorrer quando o desfecho ainda não se instalou, e os participantes precisam ser acompanhados por período definido. A comparação

entre biomarcadores de pessoas já graves e não graves pode descrever fisiopatologia, mas não comprova capacidade de prever a transição para gravidade. Em dengue, essa distinção é especialmente relevante porque o hemograma e os mediadores inflamatórios se modificam rapidamente entre a fase febril e o período de maior permeabilidade vascular (MOALLEMI; LLOYD; RODRIGO, 2023).

A contagem de plaquetas, a concentração de leucócitos, a proporção linfocitária e o hematócrito são acessíveis em diversos serviços. Por outro lado, ferritina, quimase, receptor solúvel do ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (suPAR), citocinas e proteínas relacionadas à integridade endotelial podem captar processos inflamatórios e vasculares não refletidos diretamente pelo hemograma. A relevância de cada marcador depende, porém, do momento da dosagem, do desfecho avaliado, da precisão das estimativas e do valor adicional perante os sinais clínicos (SAHU et al., 2021; TEO et al., 2024; LAM et al., 2026).

Uma revisão sistemática anterior identificou associação de diferentes marcadores precoces com manifestações graves, mas reuniu estudos de períodos e classificações heterogêneos (MOALLEMI; LLOYD; RODRIGO, 2023). A questão central consiste em distinguir evidências longitudinais, discriminação estatística e aplicabilidade à triagem. Assim, esta revisão sistemática objetiva sintetizar criticamente estudos primários que avaliaram biomarcadores hematológicos e inflamatórios antes de complicações posteriores da dengue.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento e fontes de informação

Foi desenvolvida uma revisão sistemática de estudos prognósticos, com síntese narrativa organizada segundo a pergunta PICOTS e os componentes pertinentes da recomendação PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021). A seleção foi orientada por pertinência prognóstica, delineamento clínico, data de publicação, identidade bibliográfica e desfechos explicitamente reportados.

O processo documental compreendeu 29 registros. Para os estudos incluídos, foram consultados registros PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. A pesquisa utilizou os descritores correspondentes a dengue, gravidade, prognóstico, biomarcadores e complicações, considerando também as terminologias DeCS para SciELO e LILACS/BVS.

2.2 Pergunta de pesquisa (PICOTS)

Quadro 1 – Estrutura PICOTS

Elemento	Definição operacional
P – População	Pessoas com dengue confirmada ou definida por critérios clínico-laboratoriais explícitos, inicialmente sem o desfecho investigado.
I – Indicador prognóstico	Biomarcadores hematológicos ou inflamatórios avaliados antes de complicações futuras.
C – Comparador	Indivíduos que não evoluíram para o desfecho e/ou diferentes valores dos marcadores; modelos clínicos quando disponíveis.
O – Desfecho	Principal: dengue grave incidente. Secundários: dengue moderada/grave composta e extravasamento plasmático, sem equiparação entre definições.
T – Tempo	Dias desde o início dos sintomas, coleta pré-desfecho e acompanhamento até a ocorrência do evento.
S – Cenário	Ambulatório, emergência e hospitais, reconhecendo diferenças de risco basal e acesso aos testes.

Fonte: Bomfim et al. (2026).

2.3 Elegibilidade

Foram priorizados estudos originais no período de 2021-2026 no PubMed, SciELO ou LILACS, desenho longitudinal ou coorte, e mensuração de biomarcadores durante fase anterior ao desfecho. Estudos que avaliaram dengue grave e outros desfechos clínicos foram aceitos apenas quando a definição de cada evento pudesse ser mantida separada na síntese.

Foram excluídos da síntese primária revisões de literatura, relatos isolados, resumos de congresso insuficientes, publicações sem DOI confirmável e estudos cuja única evidência fosse a diferença entre grupos já definidos por gravidade. Coortes sem ocorrência do evento grave não foram utilizadas para estimar discriminação desse desfecho.

2.4 Estratégia de identificação das publicações

A identificação complementar utilizou combinações de termos relacionados a dengue, gravidade, progressão, prognóstico, plaquetas, leucócitos, ferritina, quimase, suPAR, citocinas e biomarcadores, além de consultas por títulos completos e identificadores DOI. A expressão estruturada abaixo representa a estratégia bibliográfica de referência para consulta no PubMed/MEDLINE:

(("Dengue"[MeSH Terms] OR dengue[Title/Abstract]) AND (biomarker*[Title/Abstract] OR platelet*[Title/Abstract] OR leukocyte*[Title/Abstract] OR lymphocyte*[Title/Abstract] OR ferritin[Title/Abstract] OR chymase[Title/Abstract] OR suPAR[Title/Abstract] OR cytokine*[Title/Abstract] OR prognos*[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract]) AND (sever*[Title/Abstract] OR complicat*[Title/Abstract] OR

progress*[Title/Abstract] OR leakage[Title/Abstract])) AND ("2021/01/01"[Date - Publication] : "2026/11/04"[Date - Publication]).

Os termos podem ser adaptados aos descritores DeCS e aos campos específicos das interfaces SciELO e LILACS/BVS. No presente fluxo, as contagens correspondem ao conjunto documental reunido e classificado, com identificação da duplicata e das publicações que atendiam aos critérios definidos.

2.5 Seleção, extração e desfechos

Foram conferidos o título, o ano de publicação, o periódico, o DOI e o identificador PubMed de cada publicação incluída. A extração reuniu informações disponíveis nos resumos indexados e artigos originais consultáveis: delineamento, contexto, amostra, número de eventos, biomarcador, momento da coleta, definição do desfecho e indicadores de associação ou discriminação.

Adotou-se dengue grave, conforme a definição utilizada em cada pesquisa, como desfecho principal. O composto dengue moderada/grave e o extravasamento plasmático foram analisados separadamente. Razão de chances (OR), área sob a curva ROC (AUC/AUROC), sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram apresentados com suas unidades e condicionantes, conforme os dados publicados.

2.6 Apreciação metodológica e estratégia de síntese

A apreciação crítica contemplou representatividade dos participantes, mensuração dos biomarcadores antes do desfecho, perdas, definição de eventos, análise estatística, validação e aplicabilidade. Esses domínios são coerentes com princípios de avaliação de fatores prognósticos e modelos preditivos descritos em QUIPS e PROBAST+AI (HAYDEN et al., 2013; MOONS et al., 2025). O Quadro 3 sintetiza os aspectos metodológicos mais relevantes para interpretar a validade e a aplicabilidade dos achados.

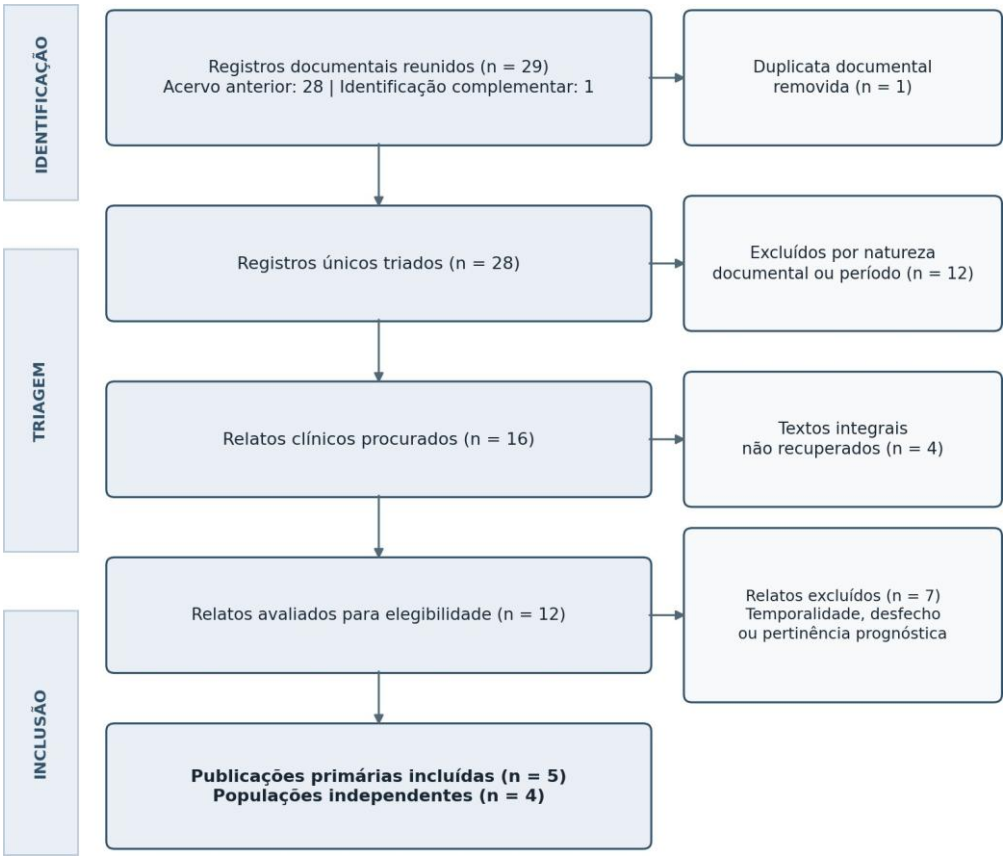
Realizou-se síntese narrativa por marcadores e desfecho. Não se efetuou metanálise porque os trabalhos reúnem eventos diferentes, biomarcadores heterogêneos, horizontes temporais distintos e duas publicações com origem amostral comum. Agregar suas AUCs ou ORs sem comparabilidade clínica e estatística geraria estimativa de interpretação inadequada.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção das publicações e populações representadas

Dos 29 registros documentais reunidos, uma duplicata foi removida; entre 28 registros únicos, 12 foram excluídos antes da avaliação clínica. Dos 16 relatos procurados, quatro textos não foram recuperados; 12 relatos foram avaliados, sete excluídos e cinco incluídos. As publicações incluídas foram Vuong et al. (2021), Sahu et al. (2021), Teo et al. (2024), Mettananda et al. (2025) e Lam et al. (2026), correspondentes a quatro populações independentes, pois Vuong e Lam utilizaram dados da mesma coorte IDAMS (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de identificação, triagem e seleção de publicações: PRISMA 2020



Fonte: Elaborado por Bomfim et al. (2026).

Quadro 2 – Características e principais resultados das cinco publicações incluídas

Publicação e contexto	Desenho e amostra	Biomarcador / desfecho	Resultado central e DOI
VUONG et al. (2021) IDAMS, países da Ásia e América Latina	Caso-controle aninhado no estudo multicêntrico IDAMS (Ásia e América Latina); 837 pacientes (281 com dengue moderada/grave e 556 controles).	VCAM-1, SDC-1, Ang-2, IL-8, IP-10, IL-1RA, sCD163, sTREM-1, ferritina e PCR. Desenvolvimento posterior de dengue moderada/grave (composto).	Painéis distintos por idade; SDC-1 e IL-1RA entre os sinais mais estáveis. Não fornece risco absoluto diretamente. DOI: 10.7554/eLife.67460

Publicação e contexto	Desenho e amostra	Biomarcador / desfecho	Resultado central e DOI
SAHU et al. (2021) Índia	Coorte prospectiva da Índia; 338 pacientes NS1-positivos, inicialmente não graves e febre ≤4 dias; 26 evoluíram para dengue grave.	Quimase sérica e plaquetas na admissão. Dengue grave incidente após admissão.	Quimase AUROC 0,835 (IC95% 0,765–0,905); plaquetas AUROC 0,760 (IC95% 0,650–0,870); aOR quimase 1,787 (IC95% 1,309–2,440). DOI: 10.1002/jmv.26468
TEO et al. (2024) Singapura	Coorte prospectiva de Singapura; 99 adultos com dengue, dos quais 13 classificados como graves.	suPAR, olfactomedina 4, quimase e triptase em fases sucessivas. Dengue grave; análise do marcador na fase febril.	suPAR AUROC 0,82; limiar exploratório 5,4 ng/mL; sensibilidade 71,4% e especificidade 87,9% (prevalência institucional estimada para valores preditivos). DOI: 10.1093/cid/ciad637
METTANANDA et al. (2025) Sri Lanka	Coorte prospectiva multicêntrica do Sri Lanka; 209 pessoas, 70 com extravasamento plasmático.	Ferritina seriada, com análise nos dias 3–4 de doença. Extravasamento plasmático (não equivale a dengue grave).	AUC 0,78 (IC95% 0,70–0,85); VPP 52%; VPN 84%; dosagens mais elevadas entre casos com extravasamento. DOI: 10.1016/j.lansea.2025.100606
LAM et al. (2026) IDAMS, oito países	Coorte prospectiva multinacional IDAMS; 7.428 febris recrutados; 2.230 casos confirmados com desfecho definido; 304 moderados/graves e 38 graves.	Plaquetas, leucócitos, proporção de linfócitos e sinais clínicos. Dengue moderada/grave; dengue grave descrita separadamente.	AUC inicial ~0,68, elevando-se a ~0,73–0,85 com reavaliações diárias para o desfecho composto. DOI: 10.1038/s41467-026-76450-2

Fonte: Elaborado por Bomfim et al. (2026).

3.2 Quimase e trombocitopenia para dengue grave incidente

Sahu et al. (2021) incluíram prospectivamente 338 pessoas com teste NS1 positivo, inicialmente sem dengue grave, idade a partir de 14 anos e febre por até quatro dias. A amostra sérica de quimase foi colhida na admissão, e o acompanhamento foi estendido até quatro dias após o término da febre. Durante a evolução, 26 pacientes (7,8%) desenvolveram dengue grave. Esse desenho oferece relação temporal especialmente apropriada à pergunta da revisão, porque os participantes estavam livres do desfecho no momento da dosagem.

A quimase apresentou AUROC de 0,835 (IC95% 0,765–0,905), superior à obtida para plaquetas na admissão, de 0,760 (IC95% 0,650–0,870), com diferença reportada como estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Na análise multivariável, quimase (OR ajustada 1,787; IC95% 1,309–2,440) e plaquetas (OR ajustada 0,981; IC95% 0,968–0,993) permaneceram associadas ao agravamento. O limiar exploratório de 1,35 ng/mL para quimase apresentou razões de verossimilhança positiva de 3,5 e negativa de 0,15, conforme o resumo indexado (SAHU et al., 2021).

Embora esses resultados sejam promissores, a identificação de um ponto de corte na própria amostra pode produzir otimismo. O estudo é de um único contexto assistencial, e a

estimativa é baseada em somente 26 eventos graves. Além disso, a razão de chances ajustada deve ser interpretada com a parametrização analítica original, sem atribuição de unidade de incremento não confirmada nesta revisão.

3.3 SuPAR na fase febril

Teo et al. (2024) acompanharam 99 adultos com dengue em Singapura: 40 sem sinais de alarme, 46 com sinais de alarme e 13 classificados com dengue grave. Foram investigados suPAR e olfactomedina 4, relacionados à atividade de neutrófilos, além de quimase e triptase. Dosagens foram realizadas ao longo das fases febril, crítica e de recuperação. Entre os marcadores avaliados, suPAR diferenciou melhor os grupos de gravidade ainda na fase febril, com AUROC de 0,82 para dengue grave.

Um ponto de corte derivado pelo índice de Youden, 5,4 ng/mL, apresentou sensibilidade de 71,4% e especificidade de 87,9%. Os valores preditivos positivo e negativo reportados foram 54,7% e 95,8%, calculados pelos autores com prevalência institucional estimada de dengue grave de 16,5%; não devem ser transferidos para outros cenários sem considerar o risco basal (TEO et al., 2024). O artigo não demonstrou que o mesmo limiar já tenha sido validado em coorte externa independente.

A observação de que quimase não discriminou significativamente gravidade no conjunto de Teo, enquanto apresentou desempenho prognóstico no estudo de Sahu, reforça a necessidade de ponderar fase de doença, composição etária, método analítico e população. A divergência não autoriza concluir que um dos estudos esteja necessariamente errado: seus desenhos, amostras e comparações não são idênticos.

3.4 Ferritina e extravasamento plasmático

Mettananda et al. (2025) conduziram coorte prospectiva em quatro hospitais do Sri Lanka, entre 2022 e 2023, com 209 participantes e dosagem seriada de ferritina. Setenta (33,5%) apresentaram extravasamento plasmático, definido por aumento do hematócrito de pelo menos 20% em relação ao basal e/ou evidência ultrassonográfica de derrame pleural ou ascite. A mediana da ferritina no terceiro dia foi de 926 nos participantes com extravasamento versus 273 nos demais; no quarto dia, de 1.249 versus 506, nas unidades reportadas pelos autores. As diferenças foram descritas com $p < 0,001$.

A ferritina dos dias 3 ou 4 apresentou AUC 0,78 (IC95% 0,70–0,85), com valor preditivo positivo de 52% e negativo de 84% na população estudada. Trata-se de um marcador potencialmente relevante de alteração vascular futura, mas o desfecho não equivale à ocorrência de dengue grave segundo a OMS 2009. Além disso, a utilidade como preditor estritamente anterior a cada evento depende de verificar individualmente quais pacientes já apresentavam extravasamento no momento da coleta (METTANANDA et al., 2025).

Os valores absolutos de ferritina não devem ser convertidos automaticamente em limiares de internação: ferritina é marcador inespecífico, sensível a inflamações, doenças hepáticas e condições hematológicas, e o desempenho depende da população, das exclusões de comorbidades e do estágio clínico.

3.5 Citocinas, inflamação vascular e painéis na IDAMS

Vuong et al. (2021) utilizaram amostragem de caso-controle aninhada no projeto multicêntrico IDAMS, incluindo 281 pessoas que desenvolveram dengue moderada/grave e 556 controles com evolução não complicada. Foram analisadas dez proteínas aferidas nos primeiros um a três dias dos sintomas: VCAM-1, sindecano-1 (SDC-1), angiopoietina-2, IL-8, IP-10, IL-1RA, sCD163, sTREM-1, ferritina e proteína C-reativa. Em análises conjuntas, SDC-1 e IL-1RA tiveram associações mais estáveis, enquanto o papel de outros marcadores variou conforme ajuste e faixa etária.

Os painéis destacados pelos autores diferiram entre crianças e adultos, indicando que não há razão para pressupor uma única combinação ótima de biomarcadores para toda a população. Por derivarem de amostragem aninhada de casos e controles, as análises ajudam a identificar fatores prognósticos e candidatos a modelos, mas não fornecem, sem adequações, risco absoluto individualizável para aplicação assistencial (VUONG et al., 2021).

Lam et al. (2026) reanalisaram dados do mesmo projeto multicêntrico IDAMS para estimar o risco de piora mediante variáveis hematológicas e clínicas de rotina. Dos 7.428 pacientes febris originalmente recrutados em oito países, 2.230 com dengue confirmada compuseram o conjunto de análise com desfechos definidos: 304 (aproximadamente 14%) evoluíram para dengue moderada/grave e 38 (aproximadamente 2%) para dengue grave. Leucopenia, menor proporção linfocitária, trombocitopenia e alguns sinais de alarme estiveram relacionados à progressão, em diferentes momentos da doença.

Para o desfecho composto, a discriminação inicial dos modelos foi modesta (AUC aproximada de 0,68), melhorando para cerca de 0,73–0,85 quando observações diárias foram incorporadas. A capacidade demonstrada refere-se principalmente à dengue moderada/grave, não à previsão isolada dos 38 casos graves. Entre 2.694 casos com dengue confirmada inicialmente, 464 não integraram o conjunto de desfecho definido, uma restrição relevante à representatividade. Os dois artigos de IDAMS compartilham origem amostral; portanto, seus participantes não podem ser somados como coortes independentes (LAM et al., 2026; VUONG et al., 2021).

3.6 Apreciação crítica por domínios metodológicos

Quadro 3 – Apreciação crítica dos aspectos metodológicos dos estudos incluídos

Publicação	Pontos fortes	Principais preocupações	Leitura recomendada
Sahu et al., 2021	Não graves no início; coleta de admissão; seguimento até classificação final.	26 eventos; limiar derivado na própria amostra; cenário assistencial único.	Evidência prognóstica direta, com necessidade de validação externa.
Teo et al., 2024	Coleta longitudinal em fases clínicas; marcador na fase febril.	13 casos graves totais; ponto de corte interno; precisão e generalização limitadas.	Resultado exploratório para suPAR em adultos.
Mettananda et al., 2025	Quatro hospitais; coorte prospectiva; ferritina seriada.	Desfecho indireto; temporalidade individual em relação ao extravasamento demanda cautela.	Predição de extravasamento, não equivaler a dengue grave.
Vuong et al., 2021	Aferições febris precoces; múltiplos biomarcadores; estudo multinacional.	Caso-controle aninhado; modelos/painéis sem validação de riscos absolutos; sobreposição IDAMS.	Associações úteis para seleção de candidatos.
Lam et al., 2026	Amostra multinacional; avaliações diárias; seleção antes do evento nas análises.	Desfecho composto; apenas 38 graves; dados ausentes; validação externa limitada.	Evidência mais aplicável à predição dinâmica de desfecho composto.

Fonte: Elaborado por Bomfim et al. (2026).

4 DISCUSSÃO

4.1 Consistência da evidência e hierarquia dos desfechos

O conjunto de cinco publicações sugere que diferentes vias fisiopatológicas podem ser captadas antes do agravamento, mas a evidência não possui força homogênea. Sahu et al. (2021) recrutaram pessoas inicialmente não graves e acompanharam diretamente a ocorrência posterior de dengue grave, aproximando-se da pergunta prognóstica principal. Teo et al. (2024) mostraram discriminação do suPAR na fase febril, embora com poucos casos graves e limite de validação externa. Mettananda et al. (2025) observaram desempenho da ferritina para extravasamento plasmático, um fenômeno de interesse clínico, mas não equivalente ao desfecho grave estrito. As duas análises IDAMS avaliaram sobretudo dengue moderada/grave composta.

Essa diversidade impede ordenar marcadores apenas pelos valores numéricos de AUC. Uma AUC de 0,835 para quimase e uma de 0,82 para suPAR não demonstram superioridade comparativa entre testes, pois foram obtidas em populações diferentes, sob métodos laboratoriais e classificações não necessariamente idênticos. Da mesma forma, a AUC 0,78 da ferritina não é diretamente comparável à AUC para dengue grave quando o evento avaliado é extravasamento de intensidade variável.

4.2 O tempo como componente do marcador prognóstico

A utilidade clínica depende de saber em que dia ocorreu a coleta e quanto tempo restava até a possível piora. Na dengue, a redução das plaquetas pode ser progressiva e o hematócrito pode ser influenciado por hidratação e perdas. Uma dosagem pontual, sem considerar trajetória clínica, tem interpretação limitada. A análise de Lam et al. (2026) sustenta, para o desfecho composto, que previsões recalculadas a cada nova observação podem discriminar melhor a progressão que a avaliação inicial isolada.

Além disso, biomarcadores podem aumentar como consequência de gravidade já estabelecida. Em pesquisas com amostras obtidas nas fases crítica ou de recuperação, a associação não deve ser transposta para uma previsão feita no início da febre.

4.3 Interpretação conjunta do hemograma e dos marcadores especializados

Hemograma e biomarcadores inflamatórios refletem dimensões parcialmente diferentes. Plaquetas e leucócitos representam aspectos da resposta hematológica e imune; ferritina e citocinas contribuem para observar inflamação; quimase sinaliza atividade mastocitária; suPAR, ativação imune e endotelial. Em tese, essas informações podem ser complementares, mas comprovar associação com agravamento não significa demonstrar ganho adicional sobre a triagem habitual.

Para justificar incorporação assistencial, um marcador especializado deveria melhorar a discriminação, a calibração e as decisões clínicas quando acrescido a sinais de alarme, dia de sintomas e hemograma seriado. É particularmente importante estimar sensibilidade adequada para não perder casos graves e analisar a frequência de falsos positivos que poderiam ampliar hospitalizações. Esses indicadores não foram validados de maneira uniforme nas coortes identificadas (MOONS et al., 2025).

4.4 Por que os resultados de quimase divergem

A divergência entre a quimase descrita por Sahu et al. (2021) e aquela investigada por Teo et al. (2024) é um exemplo de como métodos aparentemente semelhantes podem responder a perguntas diferentes. No estudo indiano, a população foi selecionada antes da gravidade, a dosagem ocorreu na admissão e o evento foi observado posteriormente. No estudo de Singapura, diferentes proteínas foram avaliadas em múltiplas fases entre adultos distribuídos por categorias clínicas, com apenas 13 classificados como graves. A diferença pode decorrer de tamanho amostral, momento da mensuração, características dos participantes ou ensaios empregados.

4.5 Limitações da evidência e aplicabilidade ao Brasil

A aplicabilidade ao SUS requer atenção à disponibilidade de exames, tempo de resultado, capacidade de observação e retorno, e prevalência de evolução grave em cada nível de atenção. Hemogramas seriados tendem a ser mais factíveis do que dosagens de suPAR, quimase ou painéis de citocinas. Mesmo que um teste apresente boa discriminação em hospital terciário, não é seguro aplicar diretamente seu ponto de corte em unidades básicas ou em populações com prevalência distinta de dengue grave.

Há ainda limitações intrínsecas à evidência: número reduzido de eventos graves nos estudos de biomarcadores especializados, limiares derivados na mesma amostra, diferenças de definição de desfechos, perda de informação e ausência de validação externa suficiente. O estudo IDAMS oferece evidência multicêntrica relevante para monitoramento clínico e hematológico, mas os modelos foram desenvolvidos e avaliados para desfecho composto e necessitam validação independente no uso pretendido. O acréscimo de ferritina, quimase ou suPAR à avaliação clínica deveria ser testado em comparação direta com estratégia de triagem já existente.

4.6 Implicações para pesquisas futuras

Novas investigações devem comparar biomarcadores especializados com modelos clínicos e hematológicos simples, mensurando o ganho adicional de discriminação, calibração e utilidade para a triagem. É especialmente importante recrutar pacientes antes da instalação da gravidade, estabelecer a janela entre coleta e evento, registrar perdas e validar modelos em instituições independentes.

Estudos multicêntricos brasileiros poderão testar o desempenho de quimase, suPAR, ferritina e painéis endoteliais em diferentes níveis de atenção, considerando a prevalência local de dengue grave, custos operacionais, tempo até o resultado e a capacidade de reavaliação clínica. A comparabilidade entre investigações dependerá de definições uniformes de desfecho e da apresentação transparente de eventos e medidas de desempenho.

5 CONCLUSÃO

Os marcadores hematológicos de rotina e determinados mediadores inflamatórios podem oferecer informação relevante sobre o risco de complicações da dengue. Entre as pesquisas identificadas, a quimase foi avaliada em uma coorte com dengue inicialmente não grave e ocorrência posterior de desfecho grave, enquanto o suPAR apresentou desempenho discriminatório promissor na fase febril de adultos. A ferritina mostrou capacidade moderada para identificar extravasamento plasmático, sem equivalência automática com dengue grave. No projeto IDAMS, a atualização seriada de dados clínicos e hematológicos melhorou a previsão de dengue moderada/grave composta. Nenhum dos achados, isoladamente, estabelece limiar universal para alta, internação ou monitoramento. A prioridade para aplicação clínica permanece combinar reconhecimento de sinais de alarme, avaliação do dia da doença e hemograma seriado; novos biomarcadores devem ser submetidos a validações externas e estudos de benefício incremental.

REFERÊNCIAS

HAYDEN, Jill A. et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. Annals of Internal Medicine, v. 158, n. 4, p. 280–286, 2013. DOI: https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23420236/. Acesso em: 4 nov. 2026.

LAM, Phung Khanh et al. Improving early prediction for adverse dengue outcomes using data from the IDAMS prospective multicentre study. Nature Communications, v. 17, art. 10003, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-026-76450-2. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42764339/. Acesso em: 4 nov. 2026.

METTANANDA, Chamila et al. The role of serum ferritin in predicting plasma leakage among adults and children with dengue in Sri Lanka: a multicentre, prospective cohort study. The Lancet Regional Health – Southeast Asia, v. 37, art. 100606, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lansea.2025.100606. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40502859/. Acesso em: 4 nov. 2026.

MOALLEMI, Samaneh; LLOYD, Andrew R.; RODRIGO, Chaturaka. Early biomarkers for prediction of severe manifestations of dengue fever: a systematic review and a meta-analysis.

Scientific Reports, v. 13, art. 17485, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-023-44559-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37838744/. Acesso em: 4 nov. 2026.

MOONS, Karel G. M. et al. PROBAST+AI: an updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. BMJ, v. 388, e082505, 2025. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj-2024-082505. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40127903/. Acesso em: 4 nov. 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Genebra: World Health Organization, 2009. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241547871. Acesso em: 4 nov. 2026.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Disponível em: https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71. Acesso em: 4 nov. 2026.

SAHU, Ankit Kumar et al. Assessing the serum chymase level as an early predictor of dengue severity. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 6, p. 3330–3337, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/jmv.26468. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857465/. Acesso em: 4 nov. 2026.

TEO, Andrew et al. Febrile Phase Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Olfactomedin 4 as Prognostic Biomarkers for Severe Dengue in Adults. Clinical Infectious Diseases, v. 78, n. 3, p. 788–796, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciad637. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37823481/. Acesso em: 4 nov. 2026.

VUONG, Nguyen Lam et al. Combination of inflammatory and vascular markers in the febrile phase of dengue is associated with more severe outcomes. eLife, v. 10, e67460, 2021. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.67460. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154705/. Acesso em: 4 nov. 2026.