

## **Padrões laboratoriais relacionados à letalidade da dengue: Uma revisão de literatura**

### **Laboratory patterns related to dengue fatality: A literature review**

### **Patrones de laboratorio relacionados con la letalidad del dengue: Una revisión de la literatura**

Recebido: 11/07/2024 | Revisado: 23/07/2024 | Aceitado: 25/07/2024 | Publicado: 28/07/2024

#### **Dalia Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6894-6753>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [dalia.ferreira@aluno.unifenas.br](mailto:dalia.ferreira@aluno.unifenas.br)

#### **Fernanda Guedes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1896-5252>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [fernandaguedes@hotmail.com](mailto:fernandaguedes@hotmail.com)

#### **Gabriel de Oliveira Monteiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0934-5270>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [gabriel.monteiro@aluno.unifenas.br](mailto:gabriel.monteiro@aluno.unifenas.br)

#### **Isabella Sales dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6583-7547>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [isabella.sales@aluno.unifenas.br](mailto:isabella.sales@aluno.unifenas.br)

#### **Jordana Fernandes Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8344-5889>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [jordana.almeida@aluno.unifenas.br](mailto:jordana.almeida@aluno.unifenas.br)

#### **Thaís Pereira Martins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-0797>  
Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Brasil  
E-mail: [thais.pereiramartins@aluno.unifenas.br](mailto:thais.pereiramartins@aluno.unifenas.br)

#### **Resumo**

**Introdução:** A dengue, principal arbovirose no mundo, apesar de se manifestar como uma virose leve na maioria dos pacientes, tem sido motivo de preocupação devido ao aumento nos casos de morte. A análise de exames laboratoriais se faz como uma das principais ferramentas para prever a má evolução do paciente, visto que alguns padrões hematológicos se mostram alterados desde o início. **Objetivo:** Por isso, teve-se como objetivo analisar quais são essas alterações laboratoriais em pacientes letais por dengue. **Metodologia:** Buscou-se pelos descritores “dengue”, “blood tests”, “mortality”, “severe dengue” nas bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, com o uso do termo booleano AND. Foram encontrados, no total, 1338 estudos, dentre os quais foram selecionados 13 como amostra, após seleção com base em critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos pelos autores. As principais alterações relacionadas à mortalidade da dengue foram elevação de enzimas hepáticas, de bilirrubina, de creatinina, de uréia e de leucócitos, além de anemia com aumento de hematócrito e queda brusca no número de plaquetas. **Considerações finais:** Os valores laboratoriais devem ser analisados em conjunto, sendo utilizados como ferramenta para prever a gravidade da dengue, evitando o desenrolar para um mau prognóstico e para a fatalidade.

**Palavras-chave:** Dengue; Exames de sangue; Mortalidade.

#### **Abstract**

**Introduction:** Dengue, the main arbovirus in the world, although manifesting as a mild viral illness in most patients, has been a cause for concern due to the increasing number of deaths. The analysis of laboratory tests is one of the main tools to predict the patient's poor evolution, since some hematological patterns are altered from the beginning. **Objective:** Therefore, the objective was to analyze what these laboratory alterations are in patients fatal from dengue. **Methodology:** The descriptors "dengue", "blood tests", "mortality", "severe dengue" were searched in the LILACS, PubMed and SciELO databases, using the boolean term AND. A total of 1338 studies were found, of which 13 were selected as a sample, after selection based on inclusion and exclusion criteria previously defined by the authors. The main alterations related to dengue mortality were elevation of liver enzymes, bilirubin, creatinine, urea, and leukocytes, as well as anemia with increased hematocrit and a sharp drop in platelet count. **Final considerations:** Laboratory values should be analyzed together, used as a tool to predict dengue severity, avoiding progression to a poor prognosis and fatality.

**Keywords:** Dengue; Blood tests; Mortality.

## Resumen

**Introducción:** El dengue, el principal arbovirus en el mundo, aunque se manifiesta como una enfermedad viral leve en la mayoría de los pacientes, ha sido motivo de preocupación debido al aumento en el número de muertes. El análisis de pruebas de laboratorio es una de las principales herramientas para predecir la evolución deficiente del paciente, ya que algunos patrones hematológicos se alteran desde el principio. **Objetivo:** Por lo tanto, el objetivo fue analizar cuáles son estas alteraciones de laboratorio en pacientes fatales por dengue. **Metodología:** Se buscaron los descriptores "dengue", "pruebas de sangre", "mortalidad", "dengue grave" en las bases de datos LILACS, PubMed y SciELO, utilizando el término booleano AND. Se encontraron un total de 1338 estudios, de los cuales se seleccionaron 13 como muestra, después de la selección basada en criterios de inclusión y exclusión previamente definidos por los autores. Las principales alteraciones relacionadas con la mortalidad del dengue fueron elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina, creatinina, urea y leucocitos, así como anemia con aumento del hematocrito y una caída brusca en el recuento de plaquetas. **Consideraciones finales:** Los valores de laboratorio deben analizarse juntos, utilizados como herramienta para predecir la gravedad del dengue, evitando la progresión a un mal pronóstico y a la fatalidad.

**Palabras clave:** Dengue; Pruebas de sangre; Mortalidad.

## 1. Introdução

A dengue é a arbovirose mais comum em todo o mundo, cuja transmissão é feita por mosquitos do gênero *Flavivirus*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor em território brasileiro. O vírus foi descoberto por Ashburn e Craig, em 1907, atualmente sendo classificadas quatro cepas virais: 1, 2, 3 e 4. Acomete principalmente regiões tropicais e subtropicais, causando endemias em áreas carentes de medidas efetivas de prevenção e controle, como Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental e Américas (Harapan et al., 2020; Ghetia et al., 2022; Yuan et al., 2022).

Desde 2009 a OMS classifica a gravidade da doença em três tipos: dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave. A classificação leva em conta aspectos clínicos e alterações laboratoriais, e tem como objetivo melhorar o manejo da doença, reduzindo a mortalidade e diminuindo gastos hospitalares (Arora et al., 2021; Yuan et al., 2022).

A sintomatologia da infecção é inespecífica, podendo variar de assintomática até dengue grave. Febre alta, mialgia, artralgia, cefaleia, vômitos, dor retro-orbital, astenia e erupções cutâneas são os sintomas mais comuns encontrados nos pacientes com apresentação leve da doença. Complicações hepáticas, pulmonares e renais estiveram relacionadas à maior gravidade da doença. Alguns sinais de alerta foram elencados pela OMS, os quais geralmente precedem uma evolução do quadro para dengue grave, sendo eles: dor ou sensibilidade abdominal, vômitos persistentes, acúmulo de líquido, sangramento de mucosa, letargia, inquietação, hepatomegalia, aumento do hematócrito concomitante com plaquetopenia (Yuan et al., 2022; Anwar et al., 2022; Sirisena et al., 2021).

Além disso, os pacientes apresentam alterações em parâmetros hematológicos e infecciosos, sendo necessário uma investigação laboratorial visando evitar intercorrências. Observa-se queda significativa de hemoglobina, eosinófilos, neutrófilos e plaquetas, e aumento de monócitos e linfócitos. O aumento do hematócrito concomitante a uma rápida plaquetopenia foi associado à gravidade da dengue. Enzimas hepáticas (ALT e AST) e albumina também podem se elevar, indicando acometimento hepático (Anwar et al., 2022; Yuan et al., 2022).

Ainda estão sendo estudados biomarcadores e testes para o diagnóstico da dengue e a classificação de sua gravidade. Durante os primeiros 7 dias da doença, pode-se realizar testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs), os quais identificam RNA do vírus com alta especificidade e sensibilidade. Outro teste que também pode ser solicitado na primeira semana da virose é o NS1, uma glicoproteína relacionada ao flavivírus, capaz de confirmar diagnóstico para dengue. Em caso de NAAT ou NS1 negativos, pode-se solicitar imunoglobulina M (IgM) anti-dengue, podendo sugerir infecção recente quando positiva, no entanto, apresenta menor especificidade, devido à possibilidade de reatividade cruzada. A prova do laço é um teste associado a manifestações hemorrágicas da doença, que consiste na presença de 20 ou mais petéquias dentro de um pequeno quadrado desenhado na pele, após pressão constante do membro por 5 minutos (Ghetia et al., 2022; Wong et al., 2022; Brasil, 2016).

Dessa forma, é fundamental uma boa análise clínica e laboratorial do paciente, visando evitar a evolução da doença para

o estágio grave. Com isso, objetivou-se identificar e reunir estudos sobre padrões laboratoriais relacionados à letalidade da dengue por meio de uma revisão de literatura, com o intuito de analisar quais as principais alterações hematológicas que predizem o pior prognóstico da doença.

## 2. Metodologia

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, utilizando a estratégia PICO, visando reunir e analisar estudos presentes na literatura científica mundial, a fim de tecer uma discussão crítica sobre os resultados, contribuindo, assim, para o meio científico sobre o assunto. Definiu-se a pergunta norteadora da pesquisa científica: quais as principais alterações laboratoriais em pacientes infectados com o vírus da dengue relacionados à letalidade da doença? (Quadro 1)

**Quadro 1** - estratégia PICO utilizada na revisão.

P: população	Pacientes infectados com dengue sem comorbidades prévias
I: interesse	Exames laboratoriais de pacientes infectados com dengue
C: controle	Exames laboratoriais de pacientes infectados com dengue
O: desfecho (outcome)	As principais alterações laboratoriais de pacientes com dengue relacionadas à letalidade

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Após a definição da pergunta norteadora, segundo a estratégia PICO, foram seguidas as demais etapas: definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, seleção da amostragem, categorização dos estudos, interpretação dos dados obtidos na pesquisa e síntese da análise realizada dos estudos obtidos como amostra. (Melnik et al, 2011; Moher et al., 2010)

Como critérios de inclusão, definiu-se artigos em idioma inglês, espanhol e português, publicados nos últimos 5 anos, disponibilizados na íntegra, cuja temática fosse sobre o padrão laboratorial de pacientes graves com dengue que cursaram com óbito. Foram excluídos artigos incompletos, pagos, duplicados, com temática de co-infecção com outra doença, com população de amostra com comorbidade prévia ou que fugissem à pergunta científica norteadora.

A busca pelos descritores foi realizada no mês de maio de 2023, nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed. Os descritores foram obtidos na plataforma Descritores para Ciências da Saúde (DeCs), sendo pesquisados juntamente com o operador booleano AND: “dengue”, “blood tests”, “mortality”, “severe dengue” (Quadro 2)

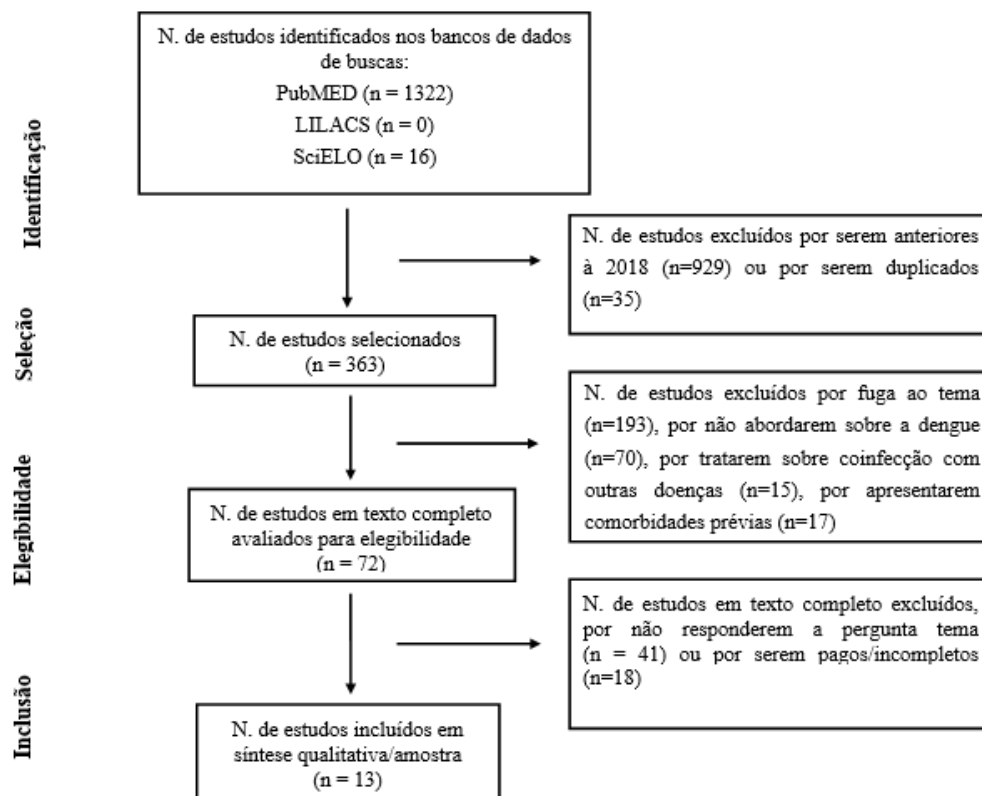
**Quadro 2** - Artigos obtidos nas plataformas científicas, buscando-se pelos descritores.

	SciELO	LILACS	PubMed
“dengue” AND “blood tests” AND “mortality”	1	0	139
“severe dengue” AND “blood tests”	1	0	423
“severe dengue” AND “mortality”	14	0	760

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Todos os artigos encontrados foram organizados de acordo com o método PRISMA, utilizando plataformas como Excel e Rayyan para realizar a seleção da amostra, seguindo os critérios de exclusão e inclusão pré-definidos pelos pesquisadores. (Figura 1)

**Figura 1** - Fluxograma PRISMA do estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

### 3. Resultados

Foram encontrados, no total, 1338 estudos, dentre os quais, foram selecionados 13 artigos como amostra, após a seleção com base nos critérios de inclusão e de exclusão. Os artigos selecionados foram agrupados de acordo com o título, autoria, ano de publicação e resumo dos principais resultados. (Quadro 3)

**Quadro 3** - Agrupamento dos estudos selecionados a partir dos critérios de busca.

TÍTULO	AUTORES (ANO)	RESUMO
Trajectories of hepatic and coagulation dysfunctions related to a rapidly fatal outcome among hospitalized patients with dengue fever in Tainan, 2015	Yeh CY et al. (2019)	A maioria dos óbitos por dengue ocorreram por choque profundo, resultante do vazamento de plasma. Exames laboratoriais evidenciaram níveis significativamente maiores de AST e ALT, quando comparados a pacientes com dengue que sobreviveram. O estudo evidencia que $AST \geq 203$ U/L, $ALT \geq 55$ U/L, critérios $AST\ 2/ALT \geq 337,35$ e $APRI \geq 19,18$ no 3º dia da doença foram altamente preditivos de mortalidade. Além disso, os TTPas dos pacientes fatais foram significativamente maiores do que do restante dos pacientes, principalmente no 5º dia da doença. A contagem de plaquetas do grupo fatal também é preditivo de mortalidade, visto que estas decaem mais significativamente neste grupo.
Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in northern India: a retrospective analysis	Nandwani et al (2021)	A contagem de leucócitos B, das plaquetas e volume médio de plaquetas foram significativamente diferentes entre sobreviventes e não sobreviventes. Maior contagem total de leucócitos ( $>7500$ ), juntamente com menor contagem de plaquetas ( $<50.000-40.000$ ), baixos níveis de hemoglobina e aumento de 25% no hematócrito foram associados com maior probabilidade de mortalidade em crianças.
Risk factors for mortality in patients with dengue: a systematic review and meta-analysis	Chagas et al (2022)	A hepatite aguda foi uma das complicações mais comuns em pacientes fatais de dengue. Como fatores de risco para esta condição, foram descritos relação de linfócitos atípicos $> 10\%$ , plaquetas $<50 \times 10^9$ e elevação das aminotransferases hepáticas.

Prediction of mortality in severe dengue cases	Md-Sani et al (2018)	Os fatores que foram associados à mortalidade da dengue foram: idade avançada, comorbidades prévias, letargia, hemorragias, taquicardia, plaquetopenia, creatinina elevada, AST e ALT elevadas, bicarbonato sérico baixo e elevação do lactato sérico.
Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis	Teerasarnioan et al. (2020)	A insuficiência hepática aguda tem uma alta taxa de mortalidade na dengue, por isso, deve-se identificar os preditores da condição. Os níveis de transaminases estavam relacionados ao grau da gravidade da dengue. O mau prognóstico esteve relacionado com alto grau de hemoconcentração, baixa contagem de glóbulos brancos, alta contagem de linfócitos atípicos e plaquetopenia.
Clinical profile and predictors of severe dengue disease: a study from South India	Agrawal et al. (2018)	A gravidade da dengue é definida como tendo maior risco de mortalidade, estando associada a sangramentos graves, vazamento de plasma, choque e envolvimento de órgãos (como fígado). Pacientes que faleceram por essa virose tiveram níveis elevados de transaminases e sangramentos intensos. Hematócrito >40%, plaquetopenia (<50.000) e TTPa elevado (>1,5) foram relacionados à gravidade e à mortalidade da dengue.
Predictors of major bleeding and mortality in dengue infection: a retrospective observational study in a tertiary care center in South India	John et al (2019)	Os preditores de mortalidade da dengue no presente estudo foram: plaquetopenia, elevação dos níveis de creatinina, de bilirrubina total, de AST e ALT e da contagem total de leucócitos. A dengue geralmente está associada à leucopenia, por isso, quando encontrado leucocitose, deve ser considerado um sinal de alerta.
Study of utility of basic arterial blood gas parameter and lactate as prognostic markers in patients with severe dengue	Gupta et al (2022)	Os preditores de morte em pacientes com dengue foram: acidose e níveis de lactato elevados. Quando comparado ao grupo de sobreviventes, o grupo letal apresentou pH, pO <sub>2</sub> e bicarbonato mais baixos, enquanto pCO <sub>2</sub> e lactato se apresentaram altos.
Clinical and laboratory profile of fatal dengue cases at a tertiary care private hospital in Mumbai, India	Singhal e Kothari (2020)	Os achados laboratoriais comuns entre a maioria das vítimas fatais da dengue foram: contagem elevada de glóbulos brancos (>12000), neutrófilos variando entre 30-92%, plaquetopenia (<30000), PCR <4, bilirrubina elevada, AST e ALT muito elevadas, TTPa e protrombina aumentadas. Acidose grave com pH médio de 7, lactato elevado (média de 12,5). Ferritina elevada (acima de 40.000)
Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case-control study	Rojas et al (2019)	Os casos fatais do presente estudo apresentaram hematócrito maior, baixa contagem de plaquetas (<50.000) e maior contagem de leucócitos.
Prognostic factors in adult patients with dengue: developing risk scoring models and emphasizing factors associated with death ≤7 days after illness onset and ≤3 days after presentation	Lee et al (2019)	Pacientes fatais apresentaram maior aumento no hematócrito, queda rápida na contagem de plaquetas (<50000) e leucocitose mais proeminente, principalmente nas primeiras 72h de apresentação da doença.
Early predictors of mortality in children with severe dengue fever: a prospective study	Sachdev et al (2021)	As principais alterações observadas no grupo de pacientes letais com dengue foram aumento da creatinina, do nível de lactato, das transaminases, além de um balanço hídrico positivo.
Leucocytosis and early organ involvement as risk factors of mortality in adults in dengue fever	Baitha et al (2021)	Estiveram relacionados à mortalidade por dengue o aumento da ureia e da creatinina, além de uma leucocitose no momento da

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Os principais achados laboratoriais encontrados em pacientes fatais por dengue foram aumento das transaminases hepáticas (61,5%), da creatinina (30,7%), da uréia (7,6%), do hematócrito (38,4%), dos leucócitos (46,1%), dos linfócitos atípicos (15,3%), do lactato sérico (30,7%), de bilirrubinas (15,3%) e do TTPa (23%). Além disso, a queda no número de hemoglobina (7,6%), de plaquetas (69,2%) e do bicarbonato sérico (15,3 %) também estavam associados a um mau prognóstico. Apenas um estudo relacionou o aumento da ferritina com a mortalidade da dengue.

O período mais crítico para a alteração de padrões hematológicos foi o início da doença, principalmente as primeiras 72h de início da apresentação dos sintomas e o momento da admissão na unidade de serviço. A mortalidade foi relacionada a hemorragias, vazamento de plasma, choque e falência de múltiplos órgãos (principalmente fígado).

#### 4. Discussão

Apesar do monitoramento dos sinais de alerta, definidos pela OMS (2015), a mortalidade por dengue continua alta. As principais causas de morte por dengue são condições clínicas graves, tais como choque, hemorragias graves e falência múltipla de órgãos. Um dos desafios atuais da Medicina tem sido prever essas complicações e intervir antes do quadro se complicar, a partir da análise de exames laboratoriais e sintomas (Abas et al., 2022; Huy & Toàn, 2022).

Hematologicamente, o aumento do hematócrito e a diminuição do número de plaquetas foram os principais sinais de alerta relacionados ao vazamento capilar e à redução da função plaquetária. Um aumento do hematócrito de 10% acima do valor de base tem sido um indicador precoce de vazamento de plasma. Em crianças, um aumento de 25% no hematócrito foi relacionado à maior mortalidade, enquanto em adultos, esse valor gira em torno de 40%. A plaquetopenia pode ser decorrente da supressão da medula óssea ou do consumo de plaquetas na periferia. Valores plaquetários inferiores a 50.000 estiveram relacionados à letalidade da dengue, visto que favorecem a progressão para dengue hemorrágica (Abas et al., 2022; Huy & Toàn, 2022; Nandwani et al., 2021; Agrawal et al., 2018; Teixeira et al., 2021; Nandwani et al., 2021; Chagas et al., 2022; Rojas et al., 2019).

Normalmente, a leucopenia é esperada em doenças virais. A leucocitose tem sido associada ao mau prognóstico da dengue, favorecendo o aparecimento de complicações. Valores de leucócitos acima de 7.500 em crianças e 12.000 em adultos foram encontrados em pacientes fatais, sendo as 72 primeiras horas de internação as mais críticas para a elevação desse parâmetro (John et al., 2019; Portilho et al., 2022; Nandwani et al., 2021; Singhal & Kothari, 2020; Rojas et al., 2019; Lee et al., 2019; Baitha et al., 2021).

A ferritina tem sido estudada como um potencial biomarcador para prever a dengue grave, visto que é uma proteína de fase aguda de infecções. O estudo feito por Singhal e Kothari (2022) encontrou níveis de ferritina acima de 40.000 em pacientes fatais por dengue. Essa condição está relacionada à síndrome hemofagocítica associada à dengue. A tempestade de citocinas ocasionada pela infecção da dengue pode ativar macrófagos que, juntamente com a disfunção de linfócitos T citotóxicos e das células natural killers, leva à hemofagocitose, podendo ocasionar a morte por falência múltipla de órgãos (Abas et al., 2022; Rosenberg et al., 2018).

O acometimento hepático também é uma das principais causas de morte por dengue grave, visto que tem efeito citopático direto nos hepatócitos, causando apoptose. Outros mecanismos levam à lesão hepática, como a tempestade de citocinas e hipoperfusão sanguínea, podendo cursar com hepatomegalia, icterícia, elevação de enzimas hepáticas, diminuição da albumina sérica e insuficiência hepática. Valores de AST superiores a 200 U/L e ALT superiores a 55, na fase inicial da doença, foram preditivos de mortalidade no estudo de Yeh et al. (2019), enquanto Teerasantioan et al. (2020) associou a gravidade da doença aos níveis elevados das transaminases (Tayal et al., 2023; Kularatnam et al., 2019; Chagas et al., 2022; Md-Sani et al., 2018; Singhal & Kothari, 2020).

A insuficiência renal pode ser por efeitos diretos da dengue ou indiretos, como hipoperfusão sanguínea, rabdomiólise, hemólise e lesão imunomediada. Alteração no débito urinário, balanço hídrico positivo, elevação da creatinina, da ureia e do bicarbonato sérico logo no início da doença e no momento da admissão foram achados laboratoriais de pacientes que evoluíram a óbito, decorrente de falência renal por conta do vírus da dengue (Tayal et al., 2023; Md-Sani et al., 2018; John et al., 2019; Sachdev et al., 2021; Baitha et al., 2021).

#### 5. Considerações Finais

A dengue, apesar de ser uma virose com sintomas e achados laboratoriais inespecíficos, começa a dar sinais de gravidade desde o seu início. Por isso, se faz necessário o acompanhamento médico, com análise de vários parâmetros hematológicos, que,



em conjunto, podem prever a gravidade, de modo que o suporte intensivo possa ser instaurado antes que o mau prognóstico se instale. Para estudos futuros, sugere-se foco nos biomarcadores da doença, explorando novas tecnologias que busquem desenvolver mecanismos que sejam úteis para o diagnóstico precoce, de forma a fortalecer estratégias de manejo clínico e a reduzir a morbimortalidade associada à dengue.

## Referências

- Abas, S. S. S., et al. (2022). Correlation of dengue warning signs during febrile phase with rotational thromboelastometry, cortisol and ferritin. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2), 807.
- Agrawal, V. K., et al. (2018). Clinical profile and predictors of severe dengue disease: a study from South India. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 9(4), 334-340.
- Anwat, F., et al. (2022). Epidemiological and hematological investigation of dengue virus infection. *Microbiology and Immunology*, 66(9), 426-432.
- Arora, S. K., et al. (2021). Predictors of severe dengue amongst children as per the revised WHO classification. *Journal of Vector Borne Diseases*, 58(4), 329-334.
- Baitha, U., et al. (2021). Leucocytosis and early organ involvement as risk factors of mortality in adults in dengue fever. *Drug Discovery and Therapy*, 14(6), 313-318.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. (2016). Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança (5th ed.). Brasília: Ministério da Saúde.
- Chagas, G. C. L., et al. (2022). Risk factors for mortality in patients with dengue: a systematic review and meta-analysis. *Tropical Medicine & International Health*, 27(8), 656-668.
- Ghetia, C., et al. (2022). Association of dengue virus non-structural-1 protein with disease severity: a brief review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 116(11), 986-995.
- Gupta, M., et al. (2020). Study of utility of basic arterial blood gas parameter and lactate as predictors of severe dengue amongst children. *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1-9.
- Harapan, H., et al. (2020). Dengue: a minireview. *Viruses*, 12(8), 829.
- John, K. J., et al. (2019). Predictors of major bleeding and mortality in dengue infection: a retrospective observational study in a tertiary care center in South India. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2019, 482379.
- Kularatnam, G. A. M., et al. (2019). Evaluation of biochemical and haematological changes in dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Sri Lankan children: a prospective follow up study. *BMC Pediatrics*, 19, 87.
- Lee, I.-K., et al. (2018). Prognostic factors in adult patients with dengue: developing risk scoring models and emphasizing factors associated with death  $\leq 7$  days after illness onset and  $\leq 3$  days after presentation. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11), 396.
- Melnik, B. M., et al. (2011). *Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moher, D., et al. (2010). PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, 8, 336-341.
- Md-Sani, S. S., et al. (2018). Prediction of mortality in severe dengue cases. *BMC Infectious Diseases*, 18(1), 232.
- Mourad, O., et al. (2016). Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5, 210.
- Nandwani, S., et al. (2021). Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in northern India: a retrospective analysis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54, e05192020.
- Rojas, E., et al. (2019). Clinical indicators of fatal dengue in two endemic areas of Colombia: a hospital-based case-control study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(2), 411-419.
- Rosenberg, M. L., et al. (2018). Hemofagocitosis secundaria a dengue. *Medicina (Buenos Aires)*, 78(1), 37-40.
- Sachdev, A., et al. (2021). Early predictors of mortality in children with severe dengue fever: a prospective study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(9), 797-801.
- Singhal, T., & Kothari, V. (2020). Clinical and laboratory profile of fatal dengue cases at a tertiary care private hospital in Mumbai, India. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(3), 1223-1227.
- Sirisen, P. D. N. N., et al. (2021). Concurrent dengue infections: epidemiology & clinical implications. *Indian Journal of Medical Research*, 154(5), 669-679.
- Tayal, A., et al. (2023). Management of dengue: an updated review. *Indian Journal of Pediatrics*, 90(2), 168-177.

- Teerasartipan, T., et al. (2020). Acute liver failure and death predictors in patients with dengue-induced severe hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 26(33), 4983-4885.
- Teixeira, A. C. Q., et al. (2022). Platelets in dengue infection: more than a numbers game. *Platelets*, 33(2), 176-183.
- World Health Organization. (2009). *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Geneva.
- Yeh, C.-Y. (2015). Trajectories of hepatic and coagulation dysfunctions related to a rapidly fatal outcome among hospitalized patients with dengue fever in Tainan. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(12), e0007817.
- Yuan, K., et al. (2019). Risk and predictive factors for severe dengue infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 17(4), e0267186.
- Wong, J. M., et al. (2022). Dengue: a growing problem with new interventions. *Pediatrics*, 149(6), e2021055522.