



Principais alterações hematológicas e bioquímicas presentes em pacientes coinfectados com COVID-19 e dengue no Brasil

Main hematological and biochemical alterations present in patients coinfecting with COVID-19 and dengue in Brazil

Principales alteraciones hematológicas y bioquímicas presentes em pacientes coinfectados com COVID-19 y dengue em Brasil

Beatriz Lima dos Santos Souza¹, Naagela Ketlin Pires dos Santos¹, Cynthia Layse Ferreira de Almeida², Temístocles Italo de Santana¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever as principais alterações hematológicas e bioquímicas presentes em pacientes coinfectados com COVID-19 e dengue no Brasil através de uma revisão de literatura. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa a partir de artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PUBMED). Foram utilizados artigos entre 2018 e 2022 e buscados os seguintes descritores: parâmetros laboratoriais, hematologia, bioquímica, dengue, COVID-19, coinfeção pela COVID-19 e dengue combinadas com Brasil. **Resultados:** Foram selecionados 34 artigos com o foco em descrever as principais características laboratoriais da dengue e da COVID-19 separadamente e em casos de coinfeção. **Considerações finais:** As principais alterações hematológicas e bioquímicas em pacientes com dengue são leucopenia, trombocitopenia e aumento do hematócrito, da ALT e da AST. Enquanto nos casos da COVID-19, os principais achados são leucopenia, linfopenia, aumento de D-dímero e ferritina. Porém, quando analisados casos de coinfeção, foi possível verificar características combinadas de ambas as doenças, como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e aumento de ALT, AST, D-dímero, ferritina e LDH. Contudo, novos achados como monocitopenia e aumento da glicemia também foram observados.

Palavras-chave: Coronavírus, Arbovirose, Pandemia.

ABSTRACT

Objective: To describe the main hematological and biochemical alterations present in patients coinfecting with COVID-19 and dengue in Brazil through a literature review. **Methods:** An integrative review was carried out from articles in the *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* database (MEDLINE via PUBMED). Articles between 2018 and 2022 were used and the following descriptors were used: laboratory parameters, hematology, biochemistry, dengue, COVID-19, co-infection by COVID-19 and dengue combined with Brazil. **Results:** 34 articles were selected with a focus on describing the main characteristics dengue and COVID-19 laboratory tests separately and co-infection cases. **Final considerations:** The main hematological

¹ Uninassau Petrolina, Petrolina - PE.

² Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina - PE.

and biochemical changes in patients with dengue are leukopenia, thrombocytopenia, increased hematocrit, ALT and AST. While in cases of COVID-19, the main findings are leukopenia, lymphopenia, increased D-dimer and ferritin. However, when analyzing cases of co-infection, it is possible to verify combined characteristics of both diseases, such as leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, increase in ALT, AST, D-dimer, ferritin and LDH. However, new findings such as monocytopenia and increased glucose are also observed.

Keywords: Coronavirus, Arbovirus infections, Pandemics.

RESUMEN

Objetivo: Describir las principales alteraciones hematológicas y bioquímicas presentes en pacientes coinfectados con COVID-19 y dengue en Brasil a través de una revisión de la literatura. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora a partir de artículos en la base de datos en línea del Sistema de análisis y recuperación de literatura médica (MEDLINE a través de PUBMED). Se utilizaron artículos entre 2018 y 2022 y se utilizaron los siguientes descriptores: parámetros de laboratorio, hematología, bioquímica, dengue, COVID-19, coinfección por COVID-19 y dengue combinado con Brasil. **Resultados:** Se seleccionaron 34 artículos con enfoque en describir las principales características dengue y pruebas de laboratorio de COVID-19 por separado y casos de coinfección. **Consideraciones finales:** Las principales alteraciones hematológicas y bioquímicas en pacientes con dengue son leucopenia, trombocitopenia, aumento del hematocrito, ALT y AST. Mientras que en los casos de COVID-19, los principales hallazgos son leucopenia, linfopenia, aumento de dímero D y ferritina. Sin embargo, al analizar los casos de coinfección, es posible verificar características combinadas de ambas enfermedades, como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de ALT, AST, dímero D, ferritina y LDH. Sin embargo, también se observan nuevos hallazgos como monocitopenia y aumento de glucosa.

Palabras clave: Coronavirus, Infecciones por arbovirus, Pandemia.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa, de origem viral, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. Esse vírus apresenta quatro sorotipos (DENV-1 a DENV-4) com manifestações clínicas distintas. Esta afecção apresenta significativa morbimortalidade (HARAPAN H, et al., 2020), sendo um importante problema de saúde pública, particularmente em países em desenvolvimento e em regiões tropicais e subtropicais (CORREA R, et al., 2019).

O Brasil possui diversos casos epidêmicos de dengue, com destaque para o estado do Rio de Janeiro e algumas localidades da região Nordeste. Um dos fatos históricos de aumento de casos e crescente número de óbitos foi notificado de 2011 a 2017 no País após grandes aglomerações em eventos esportivos globais, como Jogos Pan-Americanos, Copa das Confederações, Copa do Mundo e Olimpíadas (SALLES TS, et al., 2018). Neste caso, não há tratamento específico, o que dificulta ainda mais o manejo clínico da doença (HARAPAN H, et al., 2020).

A pandemia gerada pela doença por coronavírus 2019 (COVID-19) representou uma emergência mundial de saúde pública causada pelo vírus SARS-CoV-2. Esta apresenta variações de sintomatologia de acordo com cada circunstância, desde casos leves a críticos com evolução para óbito (RAMOS JFO, et al., 2022). O primeiro caso confirmado no Brasil foi em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo, em decorrência de uma viagem para o exterior, e, desde então, o Brasil apresenta crescente taxa de incidência e disseminação de variantes com curas clínicas e óbitos. Com o aumento dos casos, a procura por diagnósticos foi amplificada e, em vista disso, o financiamento e distribuição de testes laboratoriais ocorreu de maneira desestruturada na rede pública, o que favoreceu a busca da população por meios particulares. Apesar dos esforços e recursos investidos, não foi possível controlar de maneira satisfatória a epidemia no Brasil (KAMEDA K, et al., 2021).

Em países endêmicos de dengue, como o Brasil, o aparecimento da COVID-19 preocupa ainda mais os profissionais da saúde e autoridades em razão da co-circulação. A disseminação de ambos os vírus e a gravidade da coinfeção se expressam de maneira complexa e com resultados imprevisíveis, o que representa um grande desafio para estabelecimento de um prognóstico apropriado devido às manifestações semelhantes. O diagnóstico preciso em casos de dengue e COVID-19 é necessário para reconhecimento da combinação destas doenças, de modo que saber distingui-las permitirá a formação do diagnóstico diferencial combinado (COVID-19-dengue) (NACHER M, et al., 2020; TEOTÔNIO IMSN, et al., 2021).

O diagnóstico laboratorial é um considerável aliado para facilitar o manejo clínico de diversas enfermidades. No caso da dengue, exames laboratoriais específicos, como testes de isolamento viral e sorologia para exame de anticorpos e detecção do ácido ribonucleico, parâmetros hematológicos e bioquímicos funcionam como estratégias para reconhecimento precoce de complicações e progressão da doença. A contagem de plaquetas, hematócrito, tempo de coagulação, concentração sérica de albumina e provas de função hepática se constituem como principais indicadores para avaliação (JAYADAS TTP, et al., 2019; KULARATNAM GAM, et al., 2019).

O hemograma e os marcadores bioquímicos são solicitados com frequência para ajudar na diferenciação e etiologia de variados distúrbios. Em infecções virais, como a COVID-19, esses parâmetros funcionam como índices de saúde geral, além de trazer informações sobre o desenvolvimento da infecção. Nos índices hematológicos, os leucócitos, linfócitos e plaquetas apresentaram alterações em diferentes casos. Outra alteração ocorreu nos testes de coagulação, com destaque para o aumento do fibrinogênio (FIB) e do D-dímero, parâmetros que também podem ser modificados por condições adjacentes, como diabetes, câncer e gravidez (SALOMÃO R, 2018; HENRY BM, et al., 2020; YUAN X, et al., 2020; ERDINC B, et al., 2021).

Os exames laboratoriais constituem um relevante parâmetro para a detecção de qualquer tipo de doença. Com isso, este trabalho traz dados referentes à avaliação de marcadores bioquímicos e indicadores hematológicos em pacientes com COVID-19, dengue e ambos, com o propósito de permitir a comparação diagnóstica.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre as principais alterações hematológicas e bioquímicas de pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 e dengue no Brasil. Para a obtenção dos artigos, foi utilizada a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PubMed).

Foram selecionados artigos publicados entre 2018 e 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol e buscados os seguintes descritores: laboratory parameters, hematology, biochemical, dengue, SARS-CoV-2, COVID-19, coinfection with COVID-19 and dengue combinadas com Brazil.

Foram utilizados como critérios de inclusão, artigos publicados nos últimos cinco anos nos idiomas supracitados que apresentavam informações sobre alterações hematológicas ou bioquímicas de pacientes isolados com dengue e COVID-19, e casos de coinfeção por ambas as doenças. Foram considerados como critérios de exclusão, trabalhos publicados fora do período estabelecido ou trabalhos em relação a coinfectados que não possuíam descritores ajustados com Brasil.

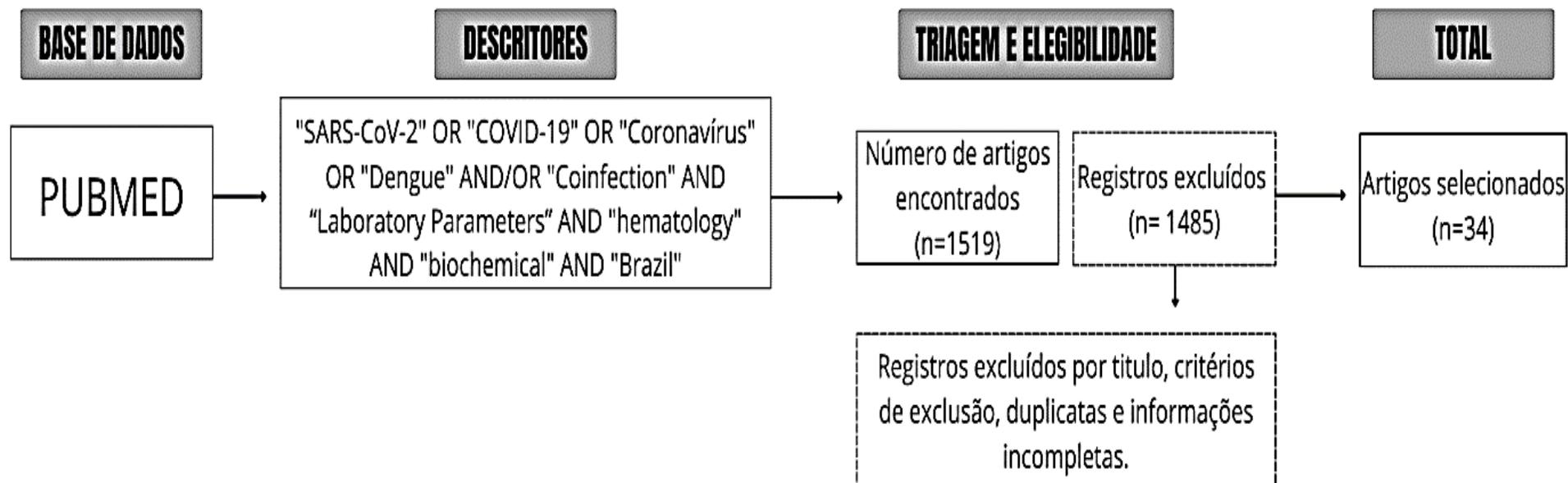
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 1.519 artigos no PUBMED, porém, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram descartados 1.485 artigos e um total de 34 artigos foram selecionados por cumprir os critérios de inclusão pré-estabelecidos na base de dados selecionada. O processo de busca e seleção de artigos encontrados na base de dados é apresentado na **Figura 1**.

Análise das alterações laboratoriais em pacientes diagnosticados com dengue

Conforme a pesquisa de dez diferentes casos de infecção isolada por dengue diagnosticados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), foi verificado um total de 5.157 pacientes com diferentes achados laboratoriais. Informações sobre quatro parâmetros hematológicos: hematócrito, leucócitos, linfócitos e plaquetas, e cinco parâmetros bioquímicos: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, bilirrubina e ureia, e suas respectivas variações podem ser observadas no **quadro 1**.

Figura 1 - Ilustração da seleção e triagem de artigos nas bases de dados.



Fonte: Souza BLS, et al., 2023.

Quadro 1 - Distribuição de estudos quanto ao tipo, finalidade e resultados em relação à dengue.

N	Autores, ano	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
1	KUO HJ, et al., 2018	Estudo retrospectivo	Conhecer as características clínicas e laboratoriais em 669 adultos com dengue entre 2008 e 2014 apresentados em laboratório ao <i>Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital</i> .	Leucopenia e trombocitopenia. Hematócrito dentro do valor de referência. Aumento de ALT e AST.
2	MAPALAGAMAG E M, et al. 2018	Estudo experimental	Analisar o nível sérico total de nitrito e nitrato e medidas hematológicas e bioquímicas séricas de 297 pacientes com dengue nas enfermarias do Hospital Universitário Colombo Norte, Ragama, Sri Lanka.	Leucopenia e trombocitopenia. Hematócrito dentro dos limites de referência. ALT e AST elevados.
3	CORREA R, et al., 2019	Relato de caso	Analisar manifestações laboratoriais em caso incomum de dengue com apresentações hemorrágicas complicadas com pancreatite aguda no Panamá.	Baixa de hematócrito, trombocitopenia e leucopenia. Aumento de ALT e AST. Baixa de albumina. Creatinina dentro dos limites normais.
4	JAYADAS TTP, et al., 2019	Estudo experimental	Avaliar parâmetros hematológicos e transaminases hepáticas de 150 pacientes com dengue NS1 positivos nas enfermarias médicas do Hospital Universitário de Jaffna.	Leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. Hematócrito normal e elevado em até 20% em situações de vazamento de plasma. Aumento de ALT e AST.
5	KULARATNAM GAM, et al., 2019	Estudo prospectivo	Estudar alterações no hemograma, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina, colesterol e cálcio corrigido de 130 crianças com febre e febre hemorrágica da dengue no Sri Lanka.	Leucopenia e trombocitopenia. Aumento de hematócrito, ALT e AST.
6	HEINEMANN M, et al., 2020	Relato de caso	Avaliar achados laboratoriais de caso de infecção aguda por dengue em viajante.	Leucopenia e trombocitopenia. Hematócrito e ALT dentro do valor de referência. Aumento de AST.
7	MOHAN K, et al., 2020	Estudo retrospectivo	Estudar perfil clínico e manifestações atípicas em 2.502 pacientes com dengue durante o período de julho de 2011 a dezembro de 2018 no <i>Sri Muthukumaran Medical College</i> .	Leucopenia e trombocitopenia. Aumento de hematócrito.
8	RAFI A, et al., 2020	Estudo transversal	Estudar perfis clínicos e laboratoriais de 319 pacientes com dengue confirmados sorologicamente admitidos no <i>Shaheed Ziaur Rahman Medical College Hospital</i> no distrito de Bogra.	Leucopenia e trombocitopenia. Hematócrito, ALT, AST, creatinina elevados.
9	CUNHA MP, et al., 2021	Relato de caso	Avaliar achados laboratoriais de caso fatal causado por DENV-2 no Brasil.	Hematócrito e leucócitos normais. Linfopenia e trombocitopenia. Aumento de ALT, AST, bilirrubina e ureia.
10	FARIDAH IN, et al., 2022	Estudo retrospectivo	Avaliar alterações dinâmicas de plaquetas e fatores relacionados à febre hemorrágica da dengue em 1087 pacientes febris admitidos.	Leucopenia e trombocitopenia. Aumento de hematócrito, ALT e AST.

Fonte: Souza BLS, et al., 2023.

Dentre as arboviroses, a dengue é considerada a mais importante no mundo quando associada à morbimortalidade. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental para o manejo bem sucedido da forma grave e para a prevenção de desfechos fatais da doença (ESTOFOLETE CF, et al., 2020).

Dentre os principais parâmetros anormais, a trombocitopenia com plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ é um biomarcador da gravidade da dengue (JAYADAS TTP, et al., 2019) presente em todos os artigos citados neste estudo (**quadro 1**). Os mecanismos ligados à trombocitopenia, ainda não totalmente esclarecidos, incluem a replicação do vírus que atinge a medula óssea e é responsável por comprometer a trombopoese (FURTADO ANR, et al., 2019) e a destruição de plaquetas que pode ser desencadeada por uma das sete proteínas não estruturais do DENV, a NS1. Esta proteína é capaz de estimular células imunológicas através do receptor *Toll-like 4* e causar vazamentos endoteliais (CHAO CH, et al., 2019; FARIDAH IN, et al., 2022). Como a trombocitopenia provoca hemorragias, é necessário monitoramento rigoroso dos pacientes (KUO HJ, et al., 2018).

A progressão para dengue grave, como em casos de febre hemorrágica, foi correlacionada à baixa de plaquetas e concomitante aumento do hematócrito (FARIDAH IN, et al., 2022; RAFI A, et al., 2020). Esta alteração no hematócrito está diretamente ligada ao extravasamento de plasma causado pelo aumento da permeabilidade vascular que foi desencadeado por uma ativação imune das plaquetas associada a uma tempestade de citocinas inflamatórias (FARIDAH IN, et al., 2022; JAYADAS TTP, et al., 2019).

Contudo, no relato de caso de Correa R, et al. (2019) que trata de um paciente com dengue com manifestações hemorrágicas, foi possível observar redução do hematócrito. Níveis decrescentes de hematócrito representam um forte indicador para sangramentos (FARIDAH IN, et al., 2022), o que justifica as alterações laboratoriais encontradas neste caso, sobretudo, a trombocitopenia.

A leucopenia associada à linfopenia também foi observada em alguns relatos, principalmente durante o início da infecção. Uma hipótese para a baixa da contagem de leucócitos é a destruição ou inibição de células progenitoras mieloides através da supressão da medula óssea induzida pelo vírus (JAYADAS TTP, et al., 2019; MOHAN K, et al., 2020).

No tocante ao perfil bioquímico, alterações nas enzimas hepáticas são predominantes nos quadros de infecção por dengue e implicam de maneira significativa na gravidade da doença (KULARATNAM GAM, et al., 2019). Testes com as enzimas relacionadas à função do fígado apresentaram acentuada desordem e foi possível observar aumento dos níveis de ALT e AST em 90% dos trabalhos citados nesta revisão. Embora o estudo de Mohan K, et al. (2020) não contenha informações acerca dos parâmetros laboratoriais, foi possível constatar manifestações clínicas atípicas nos pacientes, com destaque para a hepatomegalia. O aumento para AST se sobressai quando comparado à elevação da ALT nos estudos de Kuo HJ, et al. (2018), Jayadas TTP, et al. (2019) e Kularatnam GAM, et al. (2019). A ALT é considerada um indicador mais preciso de disfunção hepática, já a AST também pode ser liberada a partir de outras fontes, tais como músculos danificados (SWAMY AM, et al., 2021).

Alterações na bilirrubina, assim como os demais marcadores hepáticos, indicam lesão nos hepatócitos devido à replicação do vírus e à redução de oxigênio em razão da perda de plasma (SOUSA DF, et al., 2021), conforme relatado por Cunha MP, et al., (2021).

Ademais, a funcionamento dos rins também pode ser afetado de maneira marcante nos quadros de dengue e isto pode refletir em alterações nos marcadores renais, como creatinina e ureia (CUNHA MP, et al., 2021; RAFI A, et al., 2020).

Análise das alterações laboratoriais em pacientes diagnosticados com COVID-19

Após a análise de dez artigos acerca de pacientes diagnosticados com COVID-19 por meio de ELISA e RT-PCR, foi relatado 23.066 casos de acometidos com alterações hematológicas e bioquímicas, sendo os índices de leucócitos totais, linfócitos, plaquetas, D-dímero, ALT, AST e lactato desidrogenase (LDH) os que apresentaram alterações relevantes. Os parâmetros e suas respectivas variações podem ser observadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Distribuição de estudos quanto ao tipo, finalidade e resultados em relação à COVID-19.

N	Autores, ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
1	AL-SAMKARI H, et al., 2020	Estudo experimental	Descrever sangramento e manifestações trombóticas da infecção por SARS-CoV-2 de 3.226 pacientes.	Aumento do D-dímero, FIB, ferritina. Trombocitose.
2	ROSTAMI M, MANSOURITORGHABEH H., 2020	Revisão sistemática	Relatar os níveis do D-dímero na infecção pela COVID-19.	Aumento do D-dímero e FIB.
3	HENRY BM, et al., 2020	Estudo experimental	Avaliar a capacidade discriminativa de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e imunológicos em 3.377 pacientes com e sem as formas graves ou fatais da COVID-19.	Leucocitose, aumento de bilirrubina total, creatinquinase fração MB (CK-MB) e ferritina sérica. Linfopenia e trombocitopenia.
4	JAVADI A, et al., 2022	Estudo retrospectivo	Relatar as alterações nos parâmetros hematológicos e correlacionar aos achados de imagens de 138 casos.	Baixa na hemoglobina, neutrofilia, leucopenia.
5	YUAN X, et al., 2020	Estudo experimental	Identificar as alterações dos parâmetros hematológicos e imunológicos em 117 pacientes com COVID-19.	Linfopenia. Redução nas hemácias. Aumento no D-dímero, FIB, albumina e LDH.
6	BAIRWA M, et al., 2021	Estudo unicêntrico	Relatar registros de 249 pacientes hospitalizados com COVID-19 e descrever o perfil hematológico e marcadores bioquímicos	Níveis reduzidos de LDH, ALT e AST. Neutrofilia e leucopenia.
7	ERDINC B, et al., 2021	Estudo experimental	Avaliar as manifestações hematológicas e complicações da COVID-19 de 7.736 pacientes.	Linfopenia, trombocitopenia, leucopenia, baixa na hemoglobina, neutrofilia.
8	FARASANI A, 2021	Revisão sistemática	Relatar parâmetros séricos de ferritina e D-dímero no diagnóstico da COVID-19.	Aumento de ferritina e D-dímero.
9	KANTRI A, et al., 2021	Estudo retrospectivo	Relatar anormalidades hematológicas e bioquímicas associadas a formas graves da COVID-19 em 134 pacientes.	Aumento nos níveis D-dímero, LDH, ferritina, creatinina, ALT e AST. Leucopenia e linfopenia.
10	YE L, et al., 2021	Revisão sistemática	Avaliar em 25 estudos os parâmetros bioquímicos do fígado para mortalidade pela COVID-19.	Aumento na albumina. Níveis baixos de AST, ALT e LDH.

Fonte: Souza BLS, et al., 2023.

A identificação precoce dos casos suspeitos da COVID-19 é importante para o estabelecimento de medidas de prevenção em toda a população, como, por exemplo, o distanciamento social e o controle da doença (ESTOFOLETE CF, et al., 2020). Para isso, é fundamental a realização dos exames laboratoriais. No que se refere aos parâmetros hematológicos, foi possível visualizar a diminuição de hemoglobina e do número de hemácias em alguns estudos, o que pode estar associado ao desenvolvimento de quadros de anemia leve nos pacientes com COVID-19 (YUAN X, et al., 2020).

Em relação aos leucócitos, foram constatadas alterações consideráveis, como o aparecimento de leucopenia em casos moderados e leucocitose em casos graves e fatais, o que indica que o aumento dos leucócitos está relacionado com o agravamento da doença e possíveis óbitos (HENRY BM, et al., 2020). A diminuição dos linfócitos foi um achado persistente em casos graves e não graves da COVID-19. Embora pacientes com infecções virais normalmente apresentem linfocitose, acredita-se que na família Coronaviridae ocorre perda linfocítica possivelmente relacionada à apoptose imunomediada dos linfócitos ou pelo ataque direto do vírus (ERDINC B, et al., 2021; YUAN X, et al., 2020). Erdinc B, et al. (2021) e Bairwa M, et al. (2021) relataram que casos de neutrofilia estão relacionados com a maior possibilidade de morte, visto que em pacientes sobreviventes esta neutrofilia não foi tão expressiva quanto nos casos fatais. Já a trombocitopenia foi uma alteração encontrada principalmente em casos graves. Apesar do mecanismo incerto, Erdinc B, et al. (2021) apontam que a diminuição das plaquetas pode estar associada à desfragmentação desordenada de megacariócitos na vasculatura pulmonar ou devido ao dano endotelial.

Outro achado persistente foi o aumento do D-dímero que se divide em dois fragmentos formados pela ativação da enzima plasmina. Esse marcador está relacionado com o funcionamento da coagulação no organismo e se encontra normalmente elevado em pacientes com tromboembolismo venoso e em outras situações, como gravidez e diabetes. Os pacientes com SARS-CoV-2 estão propensos à formação de coágulos que podem gerar falhas no funcionamento de órgãos vitais, como coração e pulmões. Ademais, estes trombos são responsáveis por provocar níveis elevados de D-dímero e FIB, principalmente no início da infecção. Foi observado que o aumento de 3 a 4 vezes nos valores de D-dímero pode indicar fatalidade (FARASANI A, et al., 2021), já que é um marcador essencial para pacientes infectados, tanto no início do contágio, como no acompanhamento (ROSTAMI M e MANSOURITORGHABEH H, 2021). A determinação do D-dímero apresenta potencial para orientar tratamento e avaliar o prognóstico de pacientes com COVID-19 (YUAN X, et al., 2020).

As alterações dos marcadores bioquímicos estão associadas ao aparecimento de lesões em determinados órgãos. Em relação aos marcadores hepáticos, a AST, que se concentra em excesso dentro de organelas citoplasmáticas como as mitocôndrias, e a ALT, no citoplasma dos hepatócitos, são os mais sensíveis. Porém, a albumina sérica pode auxiliar quando se trata do desempenho dos rins. O aumento de AST e LDH, quando relacionados à COVID-19, tiveram uma maior frequência em pacientes com risco de óbito. Esses marcadores auxiliam no início da doença como índices de inflamação, bem como ao longo do período da infecção podem evidenciar uma piora clínica grave com o agravamento de órgãos de modo inespecífico (ALMEIDA A, et al., 2021; BAIRWA M, et al., 2021).

Pacientes em estado grave da COVID-19 apresentaram redução de albumina quando comparados aos pacientes regulares. Além da possibilidade de problemas hepáticos ou insuficiência renal, essa redução de albumina pode estar relacionada às condições nutricionais, como a ingestão insuficiente de proteínas (YUAN X, et al., 2020). Em relação aos marcadores renais, quando analisados em conjunto, a ureia e a creatinina podem apresentar uma maior eficiência clínica. O vírus da COVID-19 possui potencial de se concentrar nos rins e gerar falha renal e, como consequência, pode afetar especialmente a taxa de filtração glomerular. Apesar dos relatos associados aos problemas renais serem menores que os hepáticos, desde que a COVID-19 surgiu, o percentual de pessoas que realizaram hemodiálise aumentou, em média, quatro vezes (ALMEIDA A, et al., 2021). Alterações na creatinoquinase fração MB (CK-MB) apareceram com menos frequência e se trata de uma enzima que possui alta sensibilidade para detectar lesões no músculo cardíaco. Pacientes infectados com COVID-19 estão propensos a ter essa alteração quando já existe alguma condição ou risco cardiovascular, como idosos, diabéticos e hipertensos (CHENG Y, et al., 2020; ALMEIDA A, et al., 2021).

Avaliação dos parâmetros laboratoriais em pacientes coinfetados com dengue e COVID-19

As infecções por SARS-CoV-2 e dengue foram diagnosticadas por RT-PCR e ELISA NS1 ou IgM, respectivamente. Em poucos estudos, foram utilizados RT-PCR para investigação da dengue, com preferência, sobretudo, para o teste de ELISA NS1. As diferenças hematológicas e bioquímicas podem ser analisadas no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Distribuição de estudos quanto ao tipo, finalidade e resultados em relação a pacientes coinfetados com COVID-19 e dengue no Brasil.

N	Autores, ano	Tipo de estudo	Objetivos	Resultados
1	BICUDO N, et al., 2020	Relato de caso	Avaliar aspectos clínicos e laboratoriais do primeiro caso de coinfecção da COVID-19 e dengue no Brasil, residente de Brasília-DF.	Leucopenia, linfopenia e trombocitopenia. Aumento de D-dímero, ALT, AST e ferritina.
2	ESTOFOLET E CF, et al., 2020	Relato de caso	Descrever achados clínicos e laboratoriais de caso de coinfecção pela COVID-19, apresentado como acidente vascular cerebral fatal em hospital, em São José do Rio Preto-SP.	Leucocitose e neutrofilia. Linfopenia e trombocitopenia. Aumento de creatinina, lactato, ALT e AST. Baixa na albumina.
3	SCHULTE HL, et al., 2021	Estudo retrospectivo	Avaliar achados clínicos e laboratoriais mais relevantes descritos em 13 casos de coinfecção SARS-CoV-2/DENV, notificados no Centro-Oeste do Brasil.	6 pacientes apresentaram trombocitopenia, e apenas 1 apresentou linfopenia.
4	PEREIRA SM, et al., 2021	Relato de caso	Descrever relato de caso de dengue seguido de infecção pela COVID-19 adquirida em duas regiões diferentes e distribuição espacial de casos em Presidente Prudente-SP.	Leucopenia leve e trombocitopenia.
5	QUENTAL KN, et al., 2021	Relato de caso	Relatar informações clínicas de dois casos de infecção concomitante pelos vírus DENV e SARS-CoV-2 transmitidos de um profissional de saúde para familiares residentes no mesmo domicílio no estado do Ceará, nordeste do Brasil.	Trombocitopenia e aumento de hematócrito. Aumento de ALT e AST.
6	TEOTÔNIO IMSN, et al., 2021	Estudo experimental	Analisar parâmetros clínicos e laboratoriais, determinar a taxa de coinfecção SARS-CoV-2/vírus da dengue em um total de 178 pacientes internados no Hospital Regional de Planaltina, Distrito Federal.	Linfopenia e monocitopenia. Aumento de ALT, AST, LDH, CK e glicose.

Fonte: Souza BLS, et al., 2023.

Há uma escassez de estudos sobre a dengue no contexto da COVID-19 no Brasil (PEREIRA SM, et al., 2021). Assim, é fundamental buscar na literatura o máximo de informações laboratoriais associadas a ambas para que se possa encontrar uma melhor forma de diagnosticar os casos de coinfecção. Em um estudo detalhado dos achados laboratoriais de pacientes coinfetados com COVID-19 e dengue, foi possível observar alterações combinadas, o que contribui para um possível mau prognóstico e piora de parâmetros clínicos (TEOTÔNIO IMSN, et al., 2021).

O hemograma decorrente da coinfeção apresenta alterações já conhecidas, como a trombocitopenia. Embora esse achado tenha sido descrito em vários casos de dengue e menos frequente na COVID-19, a redução no número de plaquetas pode ser justificada pela produção de complexos imunes e autoanticorpos decorrente da carga viral de ambos os vírus, o que ocasiona a destruição das plaquetas (TSHETEN T, et al., 2021).

Na coinfeção ativa, leucopenia e linfopenia são frequentes e, além destas, foi observada monocitopenia. Contudo, Teotônio IMSN, et al. (2021) relataram número aumentado de monócitos em ambas as doenças separadamente. Logo, a correlação das duas infecções pode comprometer as respostas imunológicas inatas e adaptativas (CODO AC, et al., 2020). Em alguns casos, é possível observar aumento do hematócrito, mas não sendo um achado frequente em coinfectados (QUENTAL KN, et al., 2021).

Nos aspectos bioquímicos, observou-se aumento de ALT e AST, o que corroborou as alterações em pacientes tanto com dengue como com COVID-19. Já o D-dímero e a ferritina sérica se mostraram alterados somente na COVID-19, assim como a LDH, que é um marcador inespecífico e está relacionado com o aparecimento de lesões em diferentes órgãos, como coração e fígado (BAIRWA M, et al., 2021).

Marcadores bioquímicos hepáticos foram fortemente correlacionados com a mortalidade pela COVID-19. Pacientes que foram a óbito apresentaram níveis mais altos de AST, ALT, bilirrubina total, LDH, gama-glutamil-transpeptidase e globulinas, bem como a diminuição de albumina. A determinação dos parâmetros bioquímicos pode auxiliar os médicos na avaliação do prognóstico de pacientes acometidos pela COVID-19 (YE L, et al., 2021).

Estofolete CF, et al. (2020) e Teotônio IMSN, et al. (2021) descreveram casos de pacientes com elevações na CK e creatinina, esses dois parâmetros alterados são indicativos de danos em órgãos vitais, como coração e rins, respectivamente (RAFI A, et al., 2020). Assim, foi possível observar que a infecção combinada desses vírus está associada à desfechos indesejados, com sobreposição de características laboratoriais que foram observadas apenas nos casos isolados. Um achado importante para a dupla infecção é a aumento da glicemia. Os níveis elevados de glicose na corrente sanguínea podem favorecer o desenvolvimento da COVID-19, por isso indivíduos diabéticos têm maior probabilidade de desenvolver a forma grave.

Foi possível observar que o DENV induz alterações no metabolismo da glicose do hospedeiro, visto que esse vírus necessita desta fonte energética para realizar o processo de replicação (TEOTÔNIO IMSN, et al., 2021). Apesar dos achados anteriores, um diagnóstico laboratorial completo é fundamental tanto para a dengue quanto para a COVID-19, especialmente em situações onde há a possibilidade de co-infecção, pois para cada uma dessas doenças o manejo clínico deve ser realizado de forma específica (BICUDO N, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dengue é uma arbovirose com condições de hiperendemicidade e com capacidade de desfechos fatais, já a COVID-19 é uma infecção recente que evolui diariamente com morbimortalidade alarmante. Este estudo ressalta a importância de um diagnóstico preciso e oportuno, sendo necessária uma investigação laboratorial completa em casos de dengue e COVID-19, visto que existe a possibilidade de coinfeções, sobretudo, em territórios em que essas doenças são endêmicas. Pode-se observar alterações em parâmetros que predizem sobre a gravidade da dengue, tais como: leucopenia, trombocitopenia e aumento do hematócrito, da ALT e da AST. Já na COVID-19, a partir da evolução clínica, leucopenia, linfopenia, aumento de D-dímero e ferritina foram alterações que comumente apareceram. Em casos de coinfeção, foi possível verificar características combinadas de ambas as doenças, como leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, aumento de ALT, AST, D-dímero, ferritina e LDH, além de novos achados, como a monocitopenia e aumento da glicose. Portanto, a coinfeção pode significar um mau prognóstico aos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Uninassau Petrolina.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA AB, et al. Biochemical markers in COVID-19. A literature review. *Research, Society and Development*, 2021; 10(3): e6310313045.
2. AL-SAMKARI H, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, 2020; 136(4): 489-500.
3. BAIRWA M, et al. Hematological profile and biochemical markers of COVID-19 non-survivors: a retrospective analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2021; 11: 100770.
4. BICUDO N, et al. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. *The Brazilian Journal of infectious diseases*, 2020; 24(5): 452-454.
5. CHAO CH, et al. Dengue virus nonstructural protein 1 activates platelets via Toll-like receptor 4, leading to thrombocytopenia and hemorrhage. *PLoS Pathogens*, 2019; 15(4): e1007625.
6. CHENG Y, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 2020; 97(5): 829-838.
7. CODO AC, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell metabolism*, 2020; 32(3): 437-446.
8. CORREA R, et al. Dengue with hemorrhagic manifestations and acute pancreatitis: case report and review. *Cureus*, 2019; 11(6): e4895.
9. CUNHA MP, et al. Systemic dengue infection associated with a new dengue virus type 2 introduction in Brazil – a case report. *BMC infectious diseases*, 2021; 21: 311.
10. ERDINC B, et al. Hematological manifestations and complications of COVID-19. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2021; 30(1): 101-107.
11. ESTOFOLETE CF, et al. Presentation of fatal stroke due to SARS-CoV-2 and dengue virus coinfection. *Journal of Medical Virology*, 2021; 93(3): 1770-1775.
12. FARASANI A. Biochemical role of sérum ferritin and d-dimer parameters in COVID-19 diagnosis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2021; 28(12): 7486-7490.
13. FARIDAH IN, et al. Dynamic changes of platelet and factors related dengue haemorrhagic fever: a retrospective study in Indonesian. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 12(4): 950.
14. FURTADO ANR, et al. Dengue e seus avanços. *Rev Brasil de Análises Clínicas*, 2019; 51(3): 196-201.
15. HARAPAN H, et al. Dengue: a minireview. *Víruses*, 2020; 12(8): 829.
16. HEINEMANN M, et al. Case report: acute vision loss in a young returning traveler with dengue fever. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2020; 103(5): 2026-2028.
17. HENRY BM, et al. Anormalidades de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e imunológicos associados a doenças graves e mortalidade na doença de coronavírus 2019 (COVID-19): uma meta-análise. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020; 58(7): 1021-1028.
18. JAVADI A, et al. Changes of Routine Hematological Parameters in COVID-19 Patients: Correlation with Imaging Findings, RT-PCR and Outcome. *Iranian Journal of Pathology*, 2022; 17(1): 37-47.
19. JAYADAS TTP, et al. The clinical profile, hematological parameters and liver transaminases of dengue NS1 Ag positive patients admitted to Jaffna Teaching Hospital, Sri Lanka. *BMC research notes*, 2019; 12(1): 1-5.
20. KAMEDA K, et al. A testagem para COVID-19 no Brasil: esforços fragmentados e desafios para ampliar a capacidade diagnóstica no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de saúde pública*, 2021; 37(3): e00277420.
21. KANTRI A, et al. Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: A retrospective single-center study from Morocco. *Plos one*, 2021; 16(2): e0246295.
22. KULARATNAM GAM, et al. Evaluation of biochemical and haematological changes in dengue fever and dengue hemorrhagic fever in Sri Lankan children: a prospective follow up study. *BMC pediatrics*, 2019; 19(1): 1-9.
23. KUO HJ, et al. Analyses of clinical and laboratory characteristics of dengue adults at their hospital presentations based on the World Health Organization clinical-phase framework: Emphasizing risk of severe dengue in the elderly. *J of Microbiology, Immunology and Infection*, 2018; 51(6): 740-748.
24. MAPALAGAMAGE M, et al. Is Total Serum Nitrite and Nitrate (NOx) Level in Dengue Patients a Potential Prognostic Marker of Dengue Hemorrhagic Fever? *Disease Markers*, 2018; 1-9.

25. MOHAN K, et al. Clinical profile and atypical manifestation of *dengue* fever cases between 2011 and 2018 in Chennai, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2020; 9(2): 1119-1123.
26. NACHER M, et al. Simultaneous dengue and COVID-19 epidemics: Difficult days ahead? *PLOS Neglected tropical disease*, 2020; 14(8): e0008426.
27. PEREIRA SM, et al. Double Trouble: Dengue Followed by COVID-19 Infection Acquired in Two Different Regions: A Doctor's Case Report and Spatial Distribution of Cases in Presidente Prudente, São Paulo, Brazil. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2021; 6(3): 156.
28. QUENTAL KN, et al. SARS-CoV-2 co-infection with dengue virus in Brazil: A potential case of viral transmission by a health care provider to household members. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2021; 40: 101975.
29. RAFI A, et al. Dengue epidemic in a non-endemic zone of Bangladesh: Clinical and laboratory profiles of patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2020; 14(10): e0008567.
30. RAMOS JFO, et al. The Usefulness of Peripheral Blood Cell Counts to Distinguish COVID-19 from Dengue during Acute Infection. *Tropical Medicine and Infectious Medicine*, 2022; 7(2): 20.
31. ROSTAMI M e MANSOURITORGHABEH H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review, *Expert Review of Hematology*, 2020; 13(11): 1265-1275.
32. SALLES TS, et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. *Parasites & vectors*, 2018; 11(1): 1-12.
33. SALOMÃO R. *Infectologia: Bases clínicas e tratamento / Reinaldo Salomão - 1. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018; 644p.*
34. SCHULTE HL, et al. SARS-CoV-2/DENV co-infection: a series of cases from the Federal District, Midwestern Brazil. *BMC Infectious Diseases*, 2021; 21(1): 1-8.
35. SOUSA DF, et al. Alterações hepáticas em decorrência da infecção pelo vírus da Dengue. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, 2021; 2: 92-106.
36. SWAMY AM, et al. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *The Pan African Medical Journal*, 2021; 40: 261.
37. TEOTÔNIO IMSN, et al. Clinical and biochemical parameters of COVID-19 patients with prior or active dengue fever. *Acta tropica*, 2021; 214: 105782.
38. TSHETEN T, et al. Clinical features and outcomes of COVID-19 and dengue co-infection: a systematic review. *BMC infectious diseases*, 2021; 21: 729.
39. YE L, et al. Prognostic value of liver biochemical parameters for COVID-19 mortality. *Annals of hepatology*, 2021; 21: 100279.
40. YUAN X, et al. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *International Journal of Hematology*, 2020; 112(4): 553–559.