



**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS**

**GEOVANA SOUZA FREITAS
GIOVANA LAIZA ARANTES
LUIZA MIRELLA ROCHA THOMAZINI**

ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA NA DENGUE

**FERNANDÓPOLIS
2024**

**GEOVANA SOUZA FREITAS
GIOVANA LAIZA ARANTES
LUIZA MIRELLA ROCHA THOMAZINI**

ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA NA DENGUE

Trabalho de conclusão de curso apresentado á Banca Examinadora do curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Ms. Vania Luiza Lucatti Sato

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FERNANDÓPOLIS – SP**

2024

ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA NA DENGUE

CHANGES IN THE HEMOGRAM IN DENGUE

¹FREITAS, Geovana Souza; ¹ARANTES, Giovana Laiza; ¹THOMAZINI, Luiza Mirella Rocha; ²SATO, Vania Luiza Lucatti
E-mail: freitasgeovanasouzagmail.com

ABSTRACT: *Dengue fever is an arbovirus transmitted by the bite of the female Aedes aegypti mosquito, a reemerging disease. Contamination with one serotype confers lifelong immunity against it, but not against the other three serotypes. Patients infected with the virus may present signs and symptoms such as fever, headache, fatigue, muscle pain and vomiting, and at this point, the immune system begins to work to fight the virus. Infection with the dengue virus causes a disease with a broad clinical spectrum and, in the most severe cases, in addition to fever and thrombocytopenia, bleeding tendencies are observed. For this, it is necessary to perform laboratory tests (blood count, coagulogram, liver function tests and serum albumin levels) and specific tests (viral isolation and serological tests to detect antibodies). The most frequent changes in the blood count are leukopenia, neutropenia with the presence of atypical lymphocytes and thrombocytopenia. The need to perform specific laboratory tests to identify, monitor and treat the disease early on is highlighted. This is a literature review, through research of articles published in journals and academic websites. The objective of this study is to report and detail the pathophysiology, analyze changes in blood counts and diagnoses of dengue, seeking to emphasize hematological characteristics for the construction of a course completion paper.*

Keywords: *Dengue, arbovirus, Aedes aegypti, serotypes, immunity, symptoms, acute phase.*

¹Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

²Mestre em Ciências Farmacêuticas, orientadora e professora do curso de Farmácia e Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

RESUMO

A Dengue é uma arbovirose transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, uma doença reemergente. A contaminação com um sorotipo confere imunidade vitalícia contra ele, mas não quanto aos 3 outros sorotipos. Os pacientes infectados pelo vírus podem apresentar sinais e sintomas como febre, dor de cabeça, cansaço, dores musculares e vômitos e, nesse momento, o sistema imunológico começa a trabalhar para combater o vírus. A infecção pelo vírus da dengue causa uma doença de amplo espectro clínico e, nos casos mais graves, além da febre e de trombocitopenia, verificam-se tendências hemorrágicas. Para isso, destaca-se a necessidade da realização de exames laboratoriais (hemograma, coagulograma, provas de função hepática e dosagem de albumina sérica) e específicos (testes de isolamento viral e sorológicos para pesquisa de anticorpos), alterações mais frequentes no hemograma a leucopenia, neutropenia com presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia. Destaca-se a necessidade da realização de exames laboratoriais e específicos, para identificar, acompanhar e tratar a doença logo no início. Trata-se de uma revisão de literatura, através da pesquisa de artigos publicados em periódicos e sites acadêmicos. O objetivo do presente estudo compreende relatar e detalhar a fisiopatologia, analisar as alterações de hemogramas e diagnósticos da dengue, buscando enfatizar características hematológicas para a construção de um artigo de trabalho de conclusão de curso.

PALAVRAS-CHAVES: *Dengue, arbovirose, Aedes aegypti, sorotipos, imunidade, sintomas, fase aguda.*

1. INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, uma doença reemergente que vem se constituindo em importante problema de saúde pública, particularmente, em países tropicais nos quais as condições ambientais, com altas temperaturas, períodos chuvosos e alta umidade relativa do ar favorecem sua proliferação, facilitando a transmissão dos quatro sorotipos do vírus: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4 (Barreto et al, 2008).

Clinicamente, pode apresentar-se de forma assintomática ou ampla, causando a manifestação clássica da doença ou na forma grave. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que ocorre anualmente cerca de 50 a 100 milhões de novas infecções por dengue em mais de 100 países endêmicos (Silva et al, 2020).

Os pacientes infectados pelo vírus podem apresentar sinais e sintomas como febre, dor de cabeça, cansaço, dores musculares e vômitos e, nesse momento, o sistema imunológico começa a trabalhar para combater o vírus. Os métodos de diagnóstico são constituídos pelo Teste Rápido, ELISA ou RT-PCR. Também existe o teste de prova do laço, que mostra a fragilidade capilar em pacientes infectados pelo arbovírus. O tratamento pode ser feito com uso de analgésicos e antitérmicos (Santos, 2022).

Já nos exames laboratoriais, geralmente encontra-se anormalidades e alterações hemorrágicas como: trombocitopenia, aumento do hematócrito (devido ao extravasamento de plasma), leucopenia, hemorragia, coagulopatia e coagulação intravascular disseminada (Silva et al, 2020).

Recentemente foi lançada no mercado internacional a Qdenga, que se trata de uma vacina tetravalente, classificada como viva, atenuada e quimérica contra os quatro sorotipos de dengue. Foi aprovada para uso em pessoas a partir dos

quatro anos de idade até aos 60 anos, independentemente do estado sorológico prévio, em duas doses com intervalo de 90 dias entre elas (Rivera, 2022).

Tendo em vista à dificuldade no controle da doença, as complicações que vem apresentando e o número elevado de letalidade, o objetivo do presente estudo compreende relatar e detalhar a fisiopatologia, analisar as alterações de hemogramas e diagnósticos da dengue, buscando enfatizar características hematológicas para a construção de um artigo de trabalho de conclusão de curso.

2. DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

A dengue é uma doença transmitida por um vírus (DENV) pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* *Flavivirus*, de ácido ribonucleico de fita simples. A infecção causada por ele leva a um espectro de doenças que vão desde assintomáticas até a síndrome do choque grave da dengue. A contaminação com um sorotipo confere imunidade vitalícia contra ele, mas não quanto aos 3 outros sorotipos (Murugesan, Manoharan, 2020).

O vetor do vírus da dengue é o mosquito hematófago *Aedes aegypti*, sendo este preto e branco, de pequeno tamanho, altamente adaptado às condições urbanas. Tem um comportamento endofílico, ou seja, vive no interior das casas, onde a fêmea deposita os seus ovos em recipientes que acumulam água; e diurno, preferindo alimentar-se nas primeiras horas da manhã, embora possa picar em qualquer hora do dia (Seixas et al, 2024).

Adaptações do *Ae. aegypti* permitiram que se tornassem abundantes nas cidades e fossem facilmente levados para outras áreas pelos meios de transporte, o que aumentou sua habilidade em tornar-se infectado por um vírus, replicá-lo e transmiti-lo. A fêmea consegue fazer ingestões múltiplas de sangue durante um único ciclo gonadotrófico, o que amplia a sua capacidade de se infectar e de transmitir os vírus, tornando o *Ae. aegypti* um vetor eficiente. A viabilidade dos ovos de *Ae. aegypti* chega até 492 dias na seca, eclodindo após contato com a água (Zara et al., 2016).

A fase aguda da doença inicia-se após um período de incubação de três a 14 dias (média de cinco a sete dias) com surgimento abrupto de febre alta (38°C - 40°C) acompanhada de mialgia intensa, cefaleia com dor retroorbitária, náuseas, vômitos, prostração e manifestações hemorrágicas ligeiras como petéquias localizadas, sangramento gengival e nos locais de punção venosa. Já fase crítica inicia-se com a regressão da febre, caracterizando-se por uma síndrome de extravasamento capilar com hemoconcentração. Podem ocorrer manifestações hemorrágicas mais intensas, com agravamento da púrpura e do sangramento gengival e gastrointestinal (Simmons et al, 2012).

Durante a fase crítica, caracterizada pela defervescência, pode ocorrer aumento da permeabilidade vascular acompanhado de progressiva leucopenia, plaquetopenia e aumento do hematócrito. A partir desse ponto, a ausência de aumento significativo da permeabilidade vascular caracteriza a dengue clássica, enquanto aumento do extravasamento de plasma que leve ao choque, efusão pleural ou ascite, sangramentos importantes, ou disfunções orgânicas como hepatite, encefalite ou miocardite caracterizam a dengue grave (Who, 2009).

A infecção da dengue grave usualmente tem como base fisiopatológica uma reação imune atípica que envolve imunocomplexos, citocinas e leucócitos cursando com aumento da permeabilidade e manifestações hemorrágicas associadas à trombocitopenia (Estuti, 2021).

De acordo com Organização Mundial de Saúde, a redução das plaquetas é um achado frequente em todas as apresentações da dengue, já a queda acentuada das plaquetas combinada com a elevação do hematócrito são características da forma grave da doença. Na variação de contagem total dos glóbulos brancos, tanto a leucopenia quanto a leucocitose foram pontuadas, esta última se apresentando de forma moderada no início da infecção, e acompanhada de linfocitose com células atípicas. A leucopenia, assim como a queda das plaquetas, é observada nos casos brandos como também nos mais críticos, no entanto na plaquetopenia valores abaixo de 50.000 acompanhados da prova do laço positiva já caracteriza indicador de infecção na sua forma grave. O aumento do hematócrito é observado basicamente na fase grave da doença como consequência do extravasamento de plasma (Oliveira et al, 2012).

A diminuição das plaquetas na infecção da dengue pode estar associada à deficiência genética, ação de agentes infecciosos ou indução farmacológica; podendo ocasionar inibição da proliferação dos megacariócitos com consequente redução da produção ou destruição plaquetária. Estudos associam esse achado com a supressão medular induzida pelo vírus da dengue, relacionando a plaquetopenia com reações cruzadas entre anticorpos, principalmente anti-NS1, e proteínas de superfície com a formação de imunocomplexos e ativação do sistema complemento ocasionando a destruição plaquetária (Hottz, 2010).

Já a leucopenia é resultado do efeito direto do vírus na MO. Ao passo que, o aumento do vazamento plasmático, a supressão da hematopoiese e o desenvolvimento de distúrbios da coagulação são resultados da liberação de citocinas inflamatórias e outros mediadores, que ocorrem com a ativação de células T e monócitos (Silva et al, 2020).

Juntamente às alterações leucocitárias anteriormente citadas, também foram relatados o aumento do tempo de protrombina e o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada no coagulograma. Os resultados encontrados podem ser considerados esperados quando relacionados ao comportamento fisiopatológico da infecção (Fantinatti, 2024).

Atualmente, o diagnóstico na fase aguda é realizado por testes rápidos de detecção de antígeno NS1. Este teste representou um grande avanço no manejo clínico da doença, apresentando uma grande vantagem em relação à sorologia IgM/ IgG e ao isolamento viral, principalmente no que diz respeito ao custo e ao tempo necessário para obtenção do resultado (Lim et al, 2017).

Há também no mercado kits de testes rápidos de antígeno que combinam a detecção de antígeno NS1 com os anticorpos IgM e /ou IgG aumentando-se, assim, a sensibilidade. A sorologia é o teste considerado o padrão ouro do diagnóstico da dengue, sendo baseado na detecção de anticorpos IgM e IgG (Osório et al, 2010).

As estratégias de prevenção da dengue recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) concentram-se no controle dos reservatórios de água que funcionam como criadouros para o mosquito. As ações incluem impedir que

mosquitos adultos tenham acesso aos reservatórios por meio do uso de inseticidas, eliminação de criadouros e controle das formas larvárias através de substâncias químicas (Who, 2009).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, através da pesquisa de artigos publicados em periódicos e sites acadêmicos, foram utilizadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da saúde), PubMed e SciELO.

Como critério de inclusão, foram avaliados estudos publicados no período de janeiro de 2010 a junho de 2024, onde estes artigos deveriam abordar sobre a dengue e sua forma grave e descrição das alterações hematológicas em hemogramas de pacientes com dengue.

Posteriormente, os dados encontrados serão revisados e discutidos resumidamente. Foram utilizadas como palavras chaves para a busca dos artigos os seguintes termos: Dengue, Dengue grave, Hemograma e Alterações Laboratoriais.

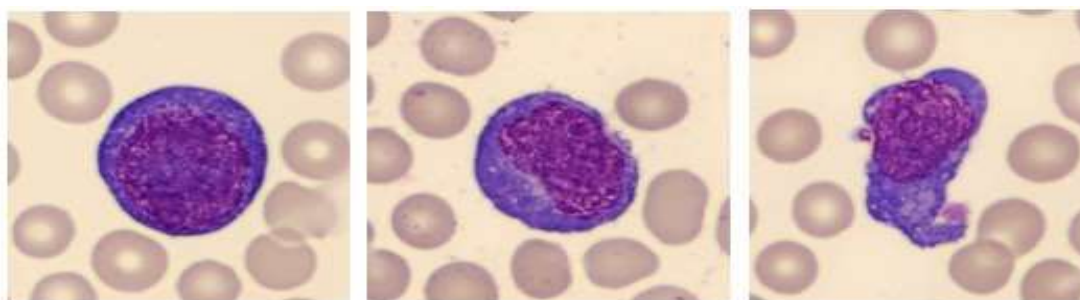
No total, foram encontrados 25 artigos para produção do artigo; e destes, 11 foram excluídos, pois não traziam informações relacionadas a alterações hematológicas. Foram adotados 14 artigos para a composição deste estudo de revisão.

4. DISCUSSÃO

De acordo com Oliveira, et al. (2012), a infecção pelo vírus da dengue causa uma doença de amplo espectro clínico e, nos casos mais graves, além da febre e de trombocitopenia, verificam-se tendências hemorrágicas evidenciadas por prova do laço positiva, petéquias e equimoses, entre outros sinais. O mesmo pensamento é evidenciado no artigo de Estuti (2007), que relata que a dengue hemorrágica tem como base fisiopatológica uma resposta imune anômala envolvendo leucócitos, citocinas e imunocomplexos, causando aumento da permeabilidade por má função vascular endotelial sem destruição do endotélio,

causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas, associadas a trombocitopenia.

Além disso, os autores acima citaram como alterações mais frequentes no hemograma a leucopenia, neutropenia com presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia com valores abaixo de 100.000 plaquetas/ μ L e, de acordo com Oliveira, et al (2012), também pode ocorrer leucocitose precoce e neutrofilia com discreto desvio à esquerda.



Linfócitos reativos: Crédito: Time Atlas

As mesmas alterações hematológicas são citadas por Silva, et al. (2020), que refere que a causa da trombocitopenia é multifatorial, podendo estar relacionada à supressão da medula óssea (MO) e destruição de plaquetas pela ativação do complemento. Já a leucopenia é resultado do efeito direto do vírus na MO. Ao passo que, o aumento do vazamento plasmático, a supressão de hematopoiese e o desenvolvimento de distúrbios da coagulação são resultados da liberação de citocinas inflamatórias e outros mediadores, que ocorrem com a ativação de células T e monócitos.

Tais achados também foram encontrados no estudo de alterações hematológicas de Portilho, et al. (2022), que relaciona a plaquetopenia com reações cruzadas entre anticorpos, principalmente anti-NS1, e proteínas de superfície com a formação de imunocomplexos e ativação do sistema complemento ocasionando a destruição plaquetária.

A plaquetopenia concomitante ao aumento do hematócrito foi a alteração hematológica mais relatada nos trabalhos analisados nessa revisão, seguida por leucopenia com a presença de linfócitos atípicos. De acordo com Portilho, et al.

(2022), esses achados podem ser encontrados na dengue grave, em que ocorre aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquido para o ambiente extravascular.

Outrossim, o tempo aumentado de protrombina e o prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada no coagulograma foram mencionados por alguns estudos, como Estuti (2007), Fantinatti (?), e Portilho, et al. (2022). Segundo Fantinatti, a presença de antígenos de dengue expressos na membrana macrófaga induz fenômenos de eliminação imune por linfócitos T CD4 e CD8 citotóxicos. Os macrófagos, ativados pelos linfócitos e agredidos ou lisados pelas células citotóxicas, liberam tromboplastina, que inicia os fenômenos da coagulação e liberam proteases ativadoras do complemento, causadoras da lise celular e do choque, levando assim ao aumento do tempo de protrombina e trombina (TP e TTPA).

5. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, a importância de se diagnosticar a dengue de forma rápida, já que se trata de uma doença inespecífica e que pode chegar a um quadro grave e letal. Uma intervenção interessante para diagnosticar melhor a dengue pode ser o desenvolvimento de uma plataforma digital integrada que combina tecnologias de inteligência artificial (IA) e coleta de dados em tempo real para facilitar a detecção precoce da doença. Aplicativo de triagem digital para pacientes. O aplicativo pode ser usado por pacientes ou profissionais de saúde para fazer um rastreamento rápido e personalizado dos sintomas da dengue. O app faria perguntas sobre sinais comuns como febre, dor muscular, dor retro-orbital, manchas vermelhas na pele, entre outros. Ele usaria um algoritmo para calcular a probabilidade de ser dengue com base nas respostas do usuário e forneceria uma recomendação de ação, como procurar um centro de saúde ou realizar exames específicos. Além de ajudar no diagnóstico, o aplicativo pode ter uma seção educativa com informações sobre a prevenção da dengue, como evitar focos de mosquitos e sinais de alerta para complicações graves. Os benefícios são diagnóstico mais rápido; acesso remoto; redução de sobrecarga em hospitais.

Desenvolvimento de testes rápidos e acessíveis, investindo em pesquisas e desenvolvimentos de testes de diagnóstico; descentralização dos testes, como uso de unidades móveis.

Financiamento e Subsídios Governamentais, maior orçamento para saúde pública, aumentar os recursos financeiros destinados ao SUS (Sistema Único de Saúde) para garantir que os testes para dengue sejam mais acessíveis. Pesquisa para diagnóstico preciso e barato, investir em novas tecnologias de diagnóstico : Apoiar o desenvolvimento de novas formas de diagnóstico. Parcerias com universidades e centros de pesquisa : Incentivar parcerias. Essas abordagens, combinadas com políticas públicas. Essa intervenção poderia melhorar significativamente a detecção precoce da dengue, ajudando na gestão mais eficiente dos recursos de saúde e na redução de complicações graves da doença.

REFERÊNCIAS

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. **Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa.** Estudos Avançados, São Paulo, v. 22, n. 64, p. 53-72, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/7FKpQj7MLZ7WbcGtfccxZrd/abstract/?lang=pt>.

B.C.R. SILVA; et al. **Alterações hematológicas hecorrentes da dengue: revisão sistemática.** Equidade ABHH, Goiânia, out. 2022. Disponível em: <https://www.htct.com.br/en-estadisticas-S2531137920306040>. SIMMONS CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. New Eng J Med. 2012;366:1423-32.

ESTUTI, A Corrêa. **Distúrbios Hematológicos Causados por Dengue.** [citado 24 de fevereiro de 2021]. Disponível em: Microsoft Word – Artigo_de_conclus_o_de_curso_de_P_s_Gradua_o__NAOUM – Di\205) (ciencianews.com.br).

FANTINATTI, LEANDRO RICARDO VEZOLLI. **Alterações Hematológicas e fisiológicas provocadas pela infecção do vírus da dengue.** 2020. Disponível em:

digital/outros_temas/laboratorio_nas_infeccoes/20-Alteracoes-hematologicas-na-dengue.pdf.

HOTTZ, EUGENIO DAMACENO. ARCA: **Caracterização da Interação entre Vírus da Dengue e Plaquetas Humanas: ativação plaquetária, função mitocondrial e secreção de citocinas.** 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/7052>.

LIM, J. K.; ALEXANDER, N.; DI TANNA, G. L. **A systematic review of the economic impact of rapid diagnostic tests for dengue.** BMC Health Services Research, Londres, v. 17, p. 850, 2017. DOI: <10.1186/s12913-017-2789-8>. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2789-8>.

MURUGESAN, AMUDHAN; MANOHARAN, MYTHREYEE. Chapter 16 - **Dengue Virus. Emerging and Reemerging Viral Pathogens.** Casablanca, set. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128194003/emerging-and-reemerging-viral-pathogens#book-description>.

OLIVEIRA, ANA CAROLINA SANTANA DE; et al. **Alterações do hemograma no diagnóstico de dengue: um estudo de 1.269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais.** Uberaba, dez-2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-667744>.

OSORIO, LYDA; et al. **Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection.** Virology Journal, Estados Unidos, dez-2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134275/>.

OLIVEIRA, ÉVENY CRISTINE LUNA DE; et al. **Alterações hematológicas em pacientes com dengue.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Mato Grosso Do Sul, nov-dez. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/fGPMvgDv9mz49fwTzLzLrDC/?format=pdf&lang=pt>.

RIVERA, LUÍS; et al. **Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003)**. *Clinical Infectious Diseases*. Estados Unidos, ago-2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34606595/>.

SANTOS, LINDSAY KAORI AGUENA DOS. **Infecção pelo vírus da dengue: foco na resposta imunológica**. UNISA, 2022. Disponível em: <https://dspace.unisa.br/items/39e465c4-19fb-4fb8-ae21-e4de60acd921>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control : new edition**. 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control**. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009.

ZARA, A. L. de S. A., Santos, S. M. dos ., Fernandes-Oliveira, E. S., Carvalho, R. G., & Coelho, G. E.. (2016). **Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão**. *Epidemiologia E Serviços De Saúde*. 25(2), 391–404. http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000200391.