



**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO LATU-SENSU EM HEMATOLOGIA E
BANCO DE SANGUE**

FÁBIO RIBEIRO FILHO

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM
ARBOVIROSES**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2021

FÁBIO RIBEIRO FILHO

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM
ARBOVIROSES**

Trabalho apresentado a Academia de Ciência e Tecnologia - ACT, como requisito para obtenção do título de Especialista no curso de Pós-graduação em Hematologia e Banco de sangue

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2021

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho principalmente a minha família por todo o suporte prestado e incentivo para que continuasse sempre em frente. A Academia de ciência e tecnologia que através do corpo docente me possibilitou o conhecimento necessário para que este trabalho fosse realizado.

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.”

(Albert Einstein)

RESUMO

Durante a última década o Brasil vem sofrendo com ressurgentes epidemias relacionadas a vírus que possuem como vetor principal mosquitos do gênero *Aede*, sendo a maioria das transmissões em território brasileiro feitas pela espécie *Aedes aegypti*. Dentre as principais estão a Dengue, Zika e Chikungunya que apesar de possuírem este vetor em comum demonstram sinais clínicos e laboratoriais diferentes, logo o objetivo deste estudo foi o de realizar uma revisão literária em artigos nas principais plataformas de pesquisa científica (Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Acadêmico) priorizando artigos publicados entre os anos de 2004 e 2021, sendo assim possível encontrar uma correlação e traçar um perfil hematológico para os pacientes afetados por estas arboviroses.

Palavras-chave: Arboviroses, Dengue, Chikungunya, Zika

ABSTRACT

During the last decade, Brazil has been suffering from resurgent epidemics related to viruses that have mosquitoes of the genus *Aede* as their main vector, with most transmissions in Brazilian territory made by the species *Aedes aegypti*. Among the main ones are Dengue, Zika and Chikungunya that despite having this vector in common show different clinical and laboratory signs, so the objective of this study was to carry out a literary review in articles on the main scientific research platforms (Pubmed, Scielo, Lilacs and Google Scholar) prioritizing articles published between 2004 and 2021, thus making it possible to find a correlation and draw a hematological profile for patients affected by these arboviruses.

Keywords: Arboviruses, Dengue, Chikungunya, Zika

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DENV	Dengue Vírus
ZIKV	Zika Vírus
CHIKV	Chikungunya Vírus
OMS	Organização Mundial de Saúde
COVID-19	Coronavírus disease 2019
DH	Dengue Hemorrágica
SCD	Síndrome do Choque associado a Dengue

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 DENGUE	8
3 ZIKA.....	9
4 CHIKUNGUNYA.....	9
5 ALTERAÇÕES HEMATOLOGICAS.....	10
6 CONCLUSÃO	12
REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

No século XXI a palavra epidemia já é de frequente utilização na maioria dos países chegando a se tornar em países de terceiro mundo algo sazonal, esta normalidade está diretamente relacionada a um aumento na urbanização, desmatamento e globalização, estes atos fazem com que a presença de doenças de origem microbiológica seja cada vez mais comum, e com o difícil controle da transmissão delas surgem as chamadas epidemias. (UJVARI, 2008).

Apesar da conscientização sobre epidemia estar sendo algo “novo” devido ao COVID-19 a décadas a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizou como problema global as infecções virais transmitidas por artrópodes ou como são comumente conhecidas Arboviroses, sendo sua maior força a fácil reprodução do vetor e rápida disseminação (MANIERO, 2016). Em países tropicais como o Brasil onde o vetor é abundante essas doenças já são tratadas como problema de saúde pública e mesmo que medidas de prevenção sejam realizadas elas ainda por vezes são negligenciadas (MENDONÇA et al. 2009).

As Arboviroses têm como seu vetor principal mosquitos do gênero *Aedes* sendo as fêmeas das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* responsáveis pela transmissão da grande maioria (KRAEMER et al. 2019). Dentre elas, três se propagam no Brasil de maneira agressiva, a Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV) sendo todas transmitidas pelo *Aedes aegypti* (LIMA-CARREIRA, 2016).

Apesar de possuírem o mesmo vetor e serem de uma mesma classificação estas doenças apresentam quadros clínicos singulares sendo assim necessário um diagnóstico diferencial para tratamento (AZEVEDO et al. 2017). Este diagnostico vem por forma de exames laboratoriais, sendo o principal deles a sorologia, porém exames como o hemograma auxiliam a acompanhar a evolução da doença e são realizados de maneira constante nos pacientes infectados. (SOUZA, 2016).

2 DENGUE

Sendo a Arbovirose mais conhecida e com maior disseminação mundial a dengue é causadora de maior parte das fatalidades devido a infecções por arbovírus. No Brasil de acordo com dados do ministério da saúde em 2020 cerca de um milhão de casos prováveis foram alertados, dentre estes, trezentos mil foram confirmados com testes sorológicos e cerca de quinhentos vieram a óbito (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 53, 2020).

A dengue é parte do gênero Flavivírus, podendo ser subdividida ainda de acordo com seu sorotipo, atualmente existem cinco sorotipos sendo eles: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 e DENV-5 sendo presente em território brasileiro apenas as quatro primeiras. (MUSTAFA et al. 2015). Essa abrangência genética faz com que dependendo da cepa com que o paciente foi infectado ele apresente manifestações clínicas diferentes, podendo variar de uma febre e dores no corpo até a perigosa dengue hemorrágica que geralmente está relacionada a reinfecções (CHAWLA et al. 2014).

Em casos leves os sintomas comuns de dengue são a febre alta (40 °), cefaleia, dores musculares, artralgia, náusea, manchas na pele e diarreia que costumam durar cerca de sete dias caso as recomendações de hidratação e descanso sejam seguidas corretamente (KALAYANAROOJ, 2011). Em casos graves de reinfecção vemos nos pacientes o aparecimento de petéquias, equimoses e sangramento de mucosas, estes casos são classificados como dengue hemorrágica (DH) e pode chegar a evoluir para a chamada Síndrome do choque associado a dengue (SCD) que de acordo com as definições da OMS seria a associação dos sintomas da DH com uma insuficiência circulatória de pulso rápido e fraco que gera ao paciente possíveis convulsões e ascite (SINGHI et al. 2007).

3 ZIKA

O ZIKA é um vírus do gênero dos Flavivírus, originário do continente africano, estudos datam sua existência em 1947, sendo encontrado em um macaco do gênero *rhesus* na floresta de ZIKA na Uganda (SAMPAIO et al. 2019).

No Brasil o primeiro isolamento genético do vírus foi realizado em 2014 no Nordeste do país, por conta de seus sintomas inespecíficos extensivos testes foram realizados antes de pensarem na possibilidade do ZIKV, sendo descartados anteriormente o CHIKV e a DENV (FIOCRUZ, 2015).

Diferente dos outros Arbovírus o ZIKV possui além da via de transmissão através do vetor *Aedes aegypti* a transmissão sexual, por transfusão sanguínea e até por meio do leite materno (COLT et al, 2016). Também existem estudos que relatam a correlação da ZIKV com o nascimento de fetos com microcefalia e com o aparecimento de síndrome de Guillian Barré devido ao aumento de casos durante o surto de ZIKV no Brasil, bem como a identificação de carga viral em amostras dos pacientes testados que apresentavam estas doenças (ARAUJO et al. 2016).

4 CHIKUNGUNYA

O CHIKV é um *Alphavirus* da família *Togaviridae*, sendo considerada uma doença de evolução crônica, sendo dividida em fases durante todo seu período de infecção além de gerar sintomas que chegam a durar três anos (KAMATH et al 2006). Dentre os sintomas os mais relatados são a poliartrite, febre, foto sensibilidade e dermatite, porém é uma doença que demonstra diferentes intensidades de acordo com a pessoa afetada e diversos estudos ainda tentam entender seu mecanismo de ação (CASTRO et al 2016).

5- ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

O exame de hemograma em casos de arboviroses é realizado como exame complementar a sorologia para os vírus, sendo utilizado de maneira a acompanhar a evolução das doenças e em alguns casos ajudar a classificar o estágio da doença (GUZMAN et al. 2016).

As correlações entre os vírus se mantêm apenas até a inoculação dos mesmos pelo vetor no paciente, ao atingir a corrente sanguínea todos agem de maneira diferente para se disseminar (WAGGONER et al. 2016).

Na DENV o vírus se dissemina pelo corpo de maneira primária atingindo os linfonodos e se espalhando por todo o sistema, ao se espalhar o vírus atinge os monócitos e macrófagos, realizando sua replicação viral e destruindo estas células e liberando uma série de enzimas, dentre elas a tromboplastina e gerando a trombocitopenia que é característica da DENV, podendo esta variar de acordo com o caso do paciente (KAPPEL et al 2013).

Também gerado devido a destruição celular focada no sistema leucocitário a leucopenia e outra alteração comum da DENV, a diminuição no número de leucócitos totais também é seguida por um aumento no número de linfócitos ou linfocitose bem como o aparecimento de linfócitos atípicos ou reativos que demonstram uma reação do sistema para o vírus (CAROLINA et al 2010).

Ainda de acordo com THEIN et al em seu estudo clínico realizado em Cingapura, cerca de 1900 pacientes foram submetidos a exames hematológicos e o achado que demonstrou maior interesse foi o de que 11% dos pacientes demonstravam uma neutropenia severa sendo uma alteração ainda sem explicação clínica ou com comprovação para ser utilizada como parâmetro. (THEIN et al, 2018).

Estudos como o de WILDER-SMITH et al relatam que alterações da série vermelha podem ser encontradas em pacientes nos estágios iniciais de replicação viral e alterações mais visíveis em pacientes com DH, no entanto a OMS não relata alterações da série vermelha como úteis para diagnóstico da DENV ou de seus subtipos (WILDER-SMITH et al. 2004).

No ZIKV após o vírus atingir a corrente sanguínea eles também parasitam os monócitos e visam se espalhar pelo sistema, porém como estudos demonstram também tem afinidade por parasitar células do córtex neuronal de embriões ao terem acesso através da infecção congênita, gerando apoptose nas mesmas e causando alterações neurológicas como a microcefalia (OLIVEIRA et al 2016).

No entanto o ZIKAV continua sendo um objeto de constante estudo vide que seus resultados laboratoriais são inconsistentes e demonstram um grande leque de alterações inespecíficas, dentre elas a leucopenia, linfocitose e plaquetopenia estão entre as mais vistas (SONG et al. 2017).

No CHIKV os sintomas ainda não conseguem ser completamente explicados pois a ação do vírus nas fases crônicas ainda é estudada, sendo apenas especulado por estudos como o de SHARMA et al que gerou a hipótese de ser um libertamento precoce do material viral do interior dos monócitos afetados gerando um agrupamento em macrófagos sinoviais (SHARMA et al 2018).

As alterações em nível celular são inespecíficas e acontecem durante a fase aguda e se resumem a leucopenia, trombocitopenia, neutropenia e possíveis alterações na hemossedimentação (MANIERO et al 2016).

4 CONCLUSÃO

Com este estudo bibliográfico foi possível concluir que as Arboviroses apesar de se comparadas a outras doenças demonstrarem uma parte ínfima dos casos de óbito em âmbito global as mesmas não podem ser subestimadas pois geram problemas que vão além da saúde dos infectados, gerando intrigas políticas e sociais.

Com o intuito de gerar um melhor entendimento foram organizadas as alterações hematológicas mais citadas nos artigos científicos visando auxiliar possíveis diagnósticos futuros, porém como descrito apenas a DENV apresenta uma gama característica de alterações que se analisadas podem ser rapidamente direcionadas para uma sorologia confirmatória, enquanto a ZIKV e CHIKV ainda são necessários extensos estudos sobre sua interação com nosso sistema para que possa se gerar algo concreto.

REFERÊNCIAS

- Araújo, Lucas Masiêro, Ferreira, Maria Lucia Brito and Nascimento, Osvaldo JMGuillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. 2016, v. 74, n. 3, pp. 253-255.
- AZEVEDO, J. DE; ALVES, P. D. A. S. Análise Dos Aspectos Clínicos E Manejo Da Infecção Pelo Vírus Chikungunya. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 12, n. 3, p. 53–58, 2017.
- Carolina A, Oliveira S De, Paula A, Terra S, Nascimento D, Dulgheroff B, et al. Alterações Do Hemograma No Diagnóstico De Dengue: Na Cidade De Uberaba, Minas Gerais. 2010;401–8
- Castro, Anita Perpetua Carvalho Rocha de, Lima, Rafaela Araújo e Nascimento, Jedson dos Santos Chikungunya: vision of the pain clinician. *Revista Dor* [online]. 2016, v. 17, n. pp. 299-302
- Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Prinzo ZW et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2016; 94:158
- de Oliveira CS, da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92:103-5. *Jornal de Pediatria* [online]. 2016, v. 92, n. 2
- UJVARI, S.C. A história da disseminação dos microrganismos. *Dossiê Epidemias*, Estudos Avançados v. 22, dez 2008
- MANIERO, V. C. et al. Dengue, Chikungunya E Zika Vírus No Brasil: Situação Epidemiológica, Aspectos Clínicos E Medidas Preventivas. *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*, v. 1, n. 1, p. 118–145, 2016.
- FIOCRUZ. **Isolamento do Vírus**. 2015. Disponível em: <<https://rededengue.fiocruz.br/noticias/33-isolamento-do-virus>>.

Guzman, M., Gubler, D., Izquierdo, A. *et al.* Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16055 (2016)

Kraemer, M.U.G., Reiner, R.C., Brady, O.J. *et al.* Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol* **4**, 854–863 (2019).

Kamath S, Das AK, Parikh FS. Chikungunya. The Journal of the Association of Physicians of India. 2006 Sep; 54:725-726.

Kalayanarooj, Siripen. “Clinical Manifestations and Management deng/DHF/DSS.” *Tropical medicine and health* vol. 39,4 Suppl (2011): 83-7. doi:10.2149/tmh.2011-S10

Kappel HB, Reis CE. Perfil hematológico de pacientes com vírus dengue atendidos em laboratório privado de Minas Gerais entre 2012 e 2013. UberabaMG.

Lima-Camara, Tamara Nunes Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Revista de Saúde Pública* [online]. 2016, v. 50

MENDONÇA, F.A; SOUZA, A.V; DUTRA, D.A. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. *Sociedade & Natureza*, Uberlandia, v. 21, ano 3, p. 257-269, dez 2009.

M.S. Mustafa, V. Rasotgi, S. Jain, V. Gupta, Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): **A new public health dilemma in dengue control**, Medical Journal Armed Forces India, Volume 71, Issue 1,2015

Pooja Chawla, Amrita Yadav, Viney Chawla, Clinical implications and treatment of dengue, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Volume 7, Issue 3,

SOUZA, L.J. DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA - DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO. [S.l.]: **Rubio**, 2016.2014, Pages 169-178,

SONG, B. H. et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, v. 308, p. 50–64, 2017.

Singhi, Sunit, Kissoon, Niranjana e Bansal, Arun Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. **Jornal de Pediatria** [online]. 2007, v. 83, n. 2 supl.

Sampaio, Gilmar de Souza et al. Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947-2018: revisão da literatura, **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online]. 2019, v. 28, n. 2

Waggoner, J.J., et al., Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected with Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. **Clinical Infectious Diseases**, 2016. 63(12): p. 1584-1590.

Wilder-Smith A, Earnest A, Paton NI. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. **Clin Infect Dis** 39: 1818-1823, 2004.