



**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**  
**INSTITUTO DE PÓS GRADUAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E**  
**HEMATOLÓGICAS**  
**PÓS GRADUAÇÃO LATU-SENSU EM HEMATOLOGIA E BANCO DE**  
**SANGUE**

**LETICIA CORRÊIA MINGOTE ALVES**

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DENGUE**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - 2019**

**LETICIA CORRÊIA MINGOTE ALVES**

**ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DENGUE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
à Academia de Ciência e Tecnologia (ACT)  
para obtenção do título de especialização Latu-  
Sensu em Hematologia e Banco de Sangue.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - 2019**

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma patologia com etiologia viral causada pelo *Flavivírus*, que vem se tornando um sério problema de saúde pública no mundo. De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS), a incidência de casos de dengue cresce de maneira alarmante a cada ano. No Brasil, o período de maior incidência de infecção pelo vírus é nos primeiros meses do ano, pois nessa época o aumento da umidade e temperatura favorecem o desenvolvimento do mosquito *Aedes aegypti*. Mundialmente, estima-se que anualmente 390 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença (FARIA e BAZONI, 2016).

A infecção pelo vírus causa uma doença de grandes alterações clínicas, na forma clássica é comum a manifestação de febre alta, mialgia, cefaléia, artralgia e *rash* cutâneo. Em contrapartida, nos casos mais graves como na Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) os sintomas embora se assemelhem ao quadro clássico, os pacientes rapidamente evoluem com manifestações hemorrágicas em função da trombocitopenia acentuada (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Os quadros com evolução assintomática, estão relacionados a fatores ambientais, fatores individuais do portador, do vetor e do tipo viral. Existe a ocorrência de episódios febris acompanhada de faringite, rinite e tosse, dificultando o diagnóstico exclusivamente com base em evidências clínicas. O período de incubação costuma ser de quatro a sete dias, após isso, a sintomatologia passa a ser variável em cada indivíduo, destacando-se picos de febre e dores por 48 a 72 horas (XAVIER *et al.*, 2014).

O diagnóstico laboratorial clínico é feito através de exames específicos que envolvem metodologias de isolamento viral, reações sorológicas, determinação da presença de antígenos ou anticorpos específicos e testes de proteínas não estruturais. De maneira geral, muitos laboratórios optam pela realização dos testes imunocromatográficos para o antígeno NS1 e também a detecção de anticorpos IgG e IgM. Além disso, exames inespecíficos podem ser realizados, o hemograma ainda é o mais utilizado, entretanto testes como Proteína C Reativa (PCR), Velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases e provas de coagulação são comumente solicitadas pelos médicos (XAVIER *et al.*, 2014).

O hemograma é um dos exames mais solicitados na prática médica pois seus dados proporcionam uma avaliação extensa das condições clínicas do paciente, é um

importante aliado na investigação e diagnóstico em casos de anemias, neoplasias hematológicas, quadros inflamatórios e infecciosos, avaliação de patologias plaquetárias e também no acompanhamento de terapias medicamentosas (FERREIRA, 2016).

De maneira geral, o hemograma nos pacientes portadores de dengue, cursam com leucopenia, linfocitose com atipia linfocitária e trombocitopenia, alguns pacientes podem ainda apresentar discreta leucocitose e aumento do hematócrito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Algumas dessas alterações hematológicas estão diretamente ligadas a gravidade da doença e indicam a necessidade de tratamento terapêutico a fim de melhorar o quadro clínico e reduzir as taxas de mortalidade (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

O Ministério da Saúde está ciente quanto ao avanço nos casos de dengue e desde então, vem convidando as secretarias municipais e estaduais de saúde para participarem de um plano nacional contra a doença no Brasil, bem como, proporcionar aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) boas condições de assistência aos doentes e prevenção para que novos casos sejam evitados. A aderência das secretarias nesse plano reflete também na atuação dos profissionais de saúde envolvidos, que devem estar preparados para orientar as pessoas quanto ao controle do vetor, e também para estabelecer um diagnóstico rápido e tratamento terapêutico eficaz para os acometidos (BARBOSA e CALDEIRA-JÚNIOR, 2018).

## **OBJETIVO**

### **OBJETIVO GERAL**

Descrever brevemente as manifestações clínicas dos pacientes portadores de Dengue, e correlacionar o tempo de sintomatologia com os resultados de exames laboratoriais específicos e inespecíficos, com ênfase na detecção do antígeno NS1, detecção de anticorpos IgG/IgM e alterações encontradas nos hemogramas de pessoas acometidas pelo vírus.

### **METODOLOGIA**

Esse trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos encontrados em plataformas digitais como Scielo, MedLine, PubMed, Plataforma Science.gov e Google acadêmico através da pesquisa “Alterações hematológicas na Dengue”. Posteriormente, os artigos foram selecionados, comparados e discutido dados relevantes ao tema.

## DISCUSSÃO

Transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* a dengue trata-se de uma patologia viral causada pelo vírus *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, que se espalha rapidamente no mundo e tem se tornado um assunto de grande relevância para a saúde pública mundial. No Brasil, há relatos de epidemias desde 1916 em São Paulo e 1923 no Rio de Janeiro, o primeiro surto foi registrado em 1982, quando houve o isolamento dos vírus DEN-1 e DEN-4, em Boa Vista, Roraima. Em 2001 isolou-se o sorotipo 3 no Rio de Janeiro e que posteriormente teve rápida disseminação pelos estados, em 2006 ocorreram novas epidemias causadas pelo DEN-2 aumentando o relato de casos, hospitalização e óbitos (XAVIER *et al.*, 2014).

Segundo o estudo de Barbosa e Caldeira-Júnior (2018), atualmente, circulam no país os quatro sorotipos da doença DEN-1, DEN- 2, DEN-3 e DEN-4, em 2013 houve a maior epidemia no país, com aproximadamente 2 milhões de casos registrados.

A dengue ainda hoje é a doença de maior incidência no Brasil, atingindo todas as regiões do país e pessoas de todas as classes sociais, sendo assim, é importante capacitar todos os profissionais da saúde, em especial os médicos, para realizar identificação precoce e assistência adequada ao paciente com dengue (FERREIRA, 2016).

O período de incubação viral varia de 3 a 15 dias, tendo em média, 5 a 6 dias. A infecção causa uma doença de sintomatologia variável, desde casos assintomáticos até quadros hemorrágicos e de choque que podem evoluir para o êxito letal. Na dengue clássica, a primeira manifestação é a febre alta e intermitente, seguida de cefaléia, artralgia, mialgia e vômitos. Alguns aspectos clínicos, por vezes, estão ligados a idade do paciente, a dor abdominal acontece com frequência nas crianças, enquanto no adulto, tende a aparecer pequenas manifestações hemorrágicas. A doença tem duração de 5 a 7 dias e com a redução da febre, os sinais e sintomas tendem a diminuir. Já no caso de FHD, os sintomas iniciais se assemelham a dengue clássica, porém evolui de maneira rápida para manifestações hemorrágicas, derrames cavitários, instabilidade hemodinâmica, hepatomegalia e insuficiência circulatória (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O diagnóstico da dengue requer o apoio de exames laboratoriais específicos como a detecção do antígeno NS1 e pesquisa de anticorpos IgG/IgM contra o vírus e exames inespecíficos, principalmente o hemograma que demonstra o estado clínico

geral do paciente, em especial na dengue, apresenta achados importantes e específicos como leucopenia, trombocitopenia, linfocitose com atipia linfocitária e, às vezes, aumento do hematócrito (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A proteína não estrutural 1 (NS1) do vírus pode ser detectada em testes imunocromatográficos já desde o primeiro dia após o início do quadro febril e sua positividade se mantém até por volta de nove dias posteriores ao início dos sintomas, sendo assim, é um bom aliado para diagnóstico de doença aguda. Já os ensaios imunocromatográficos para detecção de imunoglobulinas IgG/IgM favorecem a detecção rápida, qualitativa e diferencial de anticorpos IgG e IgM. A IgM passa a ser detectável após o quinto dia desde o início dos sintomas e tende a permanecer detectável por até 30 a 60 dias. A medida com que a IgM tende a sofrer declínio, a IgG por volta do 14º dia começa a positivar, persistindo por toda a vida. Nas infecções secundárias, a proteína NS1 e anticorpos IgG são detectáveis desde o início (XAVIER *et al.*, 2014).

“Todo caso suspeito deve ser notificado à vigilância epidemiológica local” (FERREIRA, 2016).

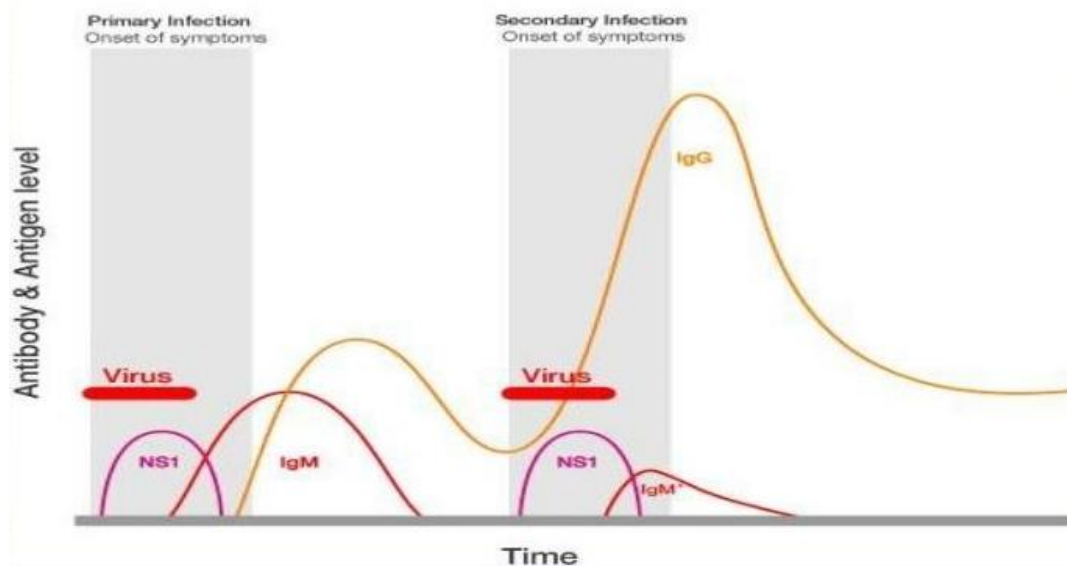


Figura 1: Curva de sorologia para dengue.

Fonte: < <https://es.slideshare.net/cicatsalud/previncin-y-control-del-dengue-cicatsalud> >

Exames laboratoriais inespecíficos são grandes aliados para determinar o quadro clínico do paciente, dentre eles, o hemograma é importante tanto no ato diagnóstico, como também no acompanhamento da doença. São encontradas alterações hematológicas específicas como: leucopenia (leucócitos inferiores a  $4.000/\text{mm}^3$ ) acompanhada com atipia linfocitária e também trombocitopenia (plaquetas inferiores a  $150.000/\text{mm}^3$ ). Em casos de FHD pode-se notar o aumento do hematócrito, representando hemoconcentração. (FARIA e BAZONI, 2016).

Em um estudo realizado por Oliveira *et al* (2009) apontou leucopenia em 69,8% e trombocitopenia em 68,5% dos casos. Faria e Bozoni (2016) também evidenciaram leucopenia em 57,7% e trombocitopenia estava presente em 32,0% dos pacientes estudados, observou-se também aumento do hematócrito em 14,8% dos casos. Da mesma forma, Oliveira *et al* (2012) no estudo realizado, destacou leucopenia (66,5%) associada a neutropenia (41,1%) e também a presença de trombocitopenia (40,9%) em 706 pacientes analisados.

De acordo com Xavier *et al* (2014) o vírus causa uma inibição temporária significativa da hematopoiese do terceiro ao sexto dia. No segundo dia de febre, o hemograma já pode apresentar leucopenia com neutropenia, sendo que por volta do quinto dia, a leucometria pode chegar em torno de  $2.000/\text{mm}^3$  com aproximadamente apenas 20% de neutrófilos. A presença de linfócitos atípicos e raros plasmócitos passa a ser comum a partir do sexto dia após os sintomas. Segundo Ferreira (2016), a medida com que a fase febril se aproxima do estágio final, é comum a redução de leucócitos e aumento no número relativo de linfócitos, onde é possível observar de 15% a 20% de linfócitos atípicos, sugerindo ser uma resposta imunológica secundária favorável.

Ainda de acordo com Xavier (2014), no caso da FHD, pacientes podem apresentar leucopenia ou contagem global de leucócitos dentro da normalidade, com



neutrofilia e granulações tóxicas associadas. Oliveira *et al* (2009) aborda que a ocorrência de leucocitose pode ser considerada um fator prognóstico associado ao aparecimento de complicações.

Linfócitos atípicos ou reativos são formas ativadas de linfócitos T em decorrência de estímulos virais, e são mais comuns durante a FHD. Essas células, são geralmente CD19 positivos, são fatores de bom prognóstico e estão relacionados a fase de convalescença da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

No caso de pacientes portadores de FHD a principal característica que a diferencia do quadro clássico é o aumento da permeabilidade vascular, levando ao extravasamento plasmático e conseqüentemente, comprometendo a hemostasia. A perda do volume plasmático para as cavidades serosas ocasiona o aumento do hematócrito, representando a hemoconcentração onde observa-se a elevação do hematócrito 20% ou mais do nível basal habitual do paciente, o hematócrito auxilia no diagnóstico de desidratação indicando hemoconcentração por extravasamento plasmático, e quase sempre está associado a trombocitopenia moderada (FERREIRA, 2016).

Em um levantamento realizado por Faria e Bozoni (2016) em um estudo realizado em Belém do Pará, apontou a plaquetopenia 33,3% dos pacientes acometidos, e em São Paulo 52,8% dos pacientes também apresentavam o quadro, em Campo Grande (MS) a plaquetopenia prevaleceu em 68,5% . No estudo realizado por Oliveira *et al* em 2009, observou-se trombocitopenia em 68,5% dos casos analisados, principalmente em pacientes acometidos por FHD com mais de um local de sangramento, favorecendo um alto consumo plaquetário, outras causas para trombocitopenia também podem estar associadas a ocorrência de anticorpos antiplaquetários ou pela destruição plaquetária pelo complemento.

Além do hemograma, outros exames inespecíficos podem ser solicitados como Tempo de tromboplastina parcial (TTP) e tempo de protrombina (TP) onde no caso da FHD o prolongamento do TTP é representado pelo aumento do consumo dos fatores da coagulação, o TP também se eleva devido a alterações do complexo protrombina e consumo elevado de fibrinogênio. A velocidade de hemossedimentação (VHS) também pode ser solicitada, e seu aumento demonstra o processo inflamatório realizado pela dengue. O uso da Proteína C-Reativa (PCR) mostra-se aumentado em função das

interleucinas secretadas pelos monócitos após o início do processo inflamatório. (XAVIER *et al.*, 2014).

## **CONCLUSÃO**

Ainda hoje, a dengue é considerada uma doença de grande relevância para a saúde pública a nível mundial. Sabemos portanto que a presença de anticorpos IgG representa a memória imunológica em um paciente que já apresentou a doença ou que se encontra em quadro de reinfecção. A detecção do antígeno NS1 é um bom aliado para determinação de infecção nos primeiros dias após os sintomas, após nove dias começa o aparecimento dos anticorpos IgM reafirmando a presença de uma infecção aguda onde além dos sintomas clássicos, alterações laboratoriais, em especial hematológicas podem ser observadas. Em resumo, dentre as alterações mais presentes no hemograma, pode-se destacar a leucopenia com presença de linfócitos atípicos e em casos mais graves como a FHD o quadro de trombocitopenia associado ao aumento do hematócrito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, B. F. S; CALDEIRA-JÚNIOR, A. M. Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da dengue. **Revista Cient. Sena Aires**, v. 7, n. 3, 2018.
2. FARIA, R. J; BAZONI, P. S. Alterações no hemograma de pacientes com dengue no Município de São José do Calçado, ES, Brasil. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 28, p. 241-246, out-nov, 2016.
3. FERREIRA, M. F; INTERPRETAÇÃO DO HEMOGRAMA FRENTE A SUSPEITA DE DENGUE. **Revista Oswaldo Cruz**, v. 12, out-dez, 2016.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dengue: Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue\\_aspecto\\_epidemiologicos\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_aspecto_epidemiologicos_diagnostico_tratamento.pdf)> Acesso em: 29.ago.2019.

5. OLIVEIRA, A. C. S; TERRA, A. P. S; SILVA-TEIXEIRA, D. N; DULGHEROFF, A. C. B; FERREIRA, D. A; ABREU, M. T. C. L; MARTINS, P. R. J. Alterações do hemograma no diagnóstico de Dengue: Um estudo de 1.269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. **Revista Patologia Tropical**, v. 41, n. 4, p. 401-408, out-dez, 2012.
6. OLIVEIRA, E. C. L; PONTES, E. R. J. C; CUNHA, R. V; FRÓES, I. B; NASCIMENTO, D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 682-685, nov-dez, 2009.
7. XAVIER, A. R; FREITAS, M. S; LOUREIRO, F. M; BORGHI, D. P; KANAAN, S. Manifestações clínicas na dengue – Diagnóstico laboratorial. **Revista de Infectologia**, v. 102, n. 2, mar-abr, 2014.