

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SAO JOSÉ DO
RIO PRETO - (AC&T)

VINICIUS DA COSTA MARQUES

DENGUE: DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO –SP

2016

Introdução

A dengue tem todos os anos afetando um grande número de pessoas tornando-se um sério problema de saúde pública em diversos países tropicais, sendo no Brasil a doença infecciosa mais frequente. Ela é causada pelo vírus RNA da família *Flaviridae*. Segundo o Ministério da Saúde em 2013 foram relatados 1.452.489 casos de dengue, 509.100 em 2014 e 1.649.008 em 2015. Todos os anos são organizadas grandes campanhas de conscientização sobre a doença, mostrando formas de como evitá-la, no entanto tais campanhas não estão conseguindo diminuir a incidência da dengue em nosso país, talvez devido à falta de políticas que realmente tenham um efeito prático ou ao fato de uma grande parcela da população brasileira ainda não entender a importância de eliminar possíveis criadouros do mosquito *Aedes aegypti*, já que é ele o transmissor do vírus.

A fêmea do mosquito *Aedes aegypti* transmite os vírus através da picada, sendo que o vírus possui 4 subtipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, tendo um período de incubação de 3 a 15 dias, em média de 5 a 6 dias. O mesmo vírus não atinge a pessoa mais de uma vez, no entanto ela poderá ser infectada pelos outros sorotipos. A introdução de um novo subtipo do vírus em uma determinada região está muitas vezes relacionada com surtos de dengue, como por exemplo a introdução do subtipo DENV-3 no Rio de Janeiro em 2002 gerando cerca de 250.000 mil casos da doença notificados

O diagnóstico da dengue é feito baseado em dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. As principais formas clínicas são a Dengue Clássica e a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), também conhecida como Dengue Hemorrágica.

Em relação aos aspectos epidemiológicos investiga-se a situação epidemiológica da cidade ou região onde os pacientes suspeitos moram, também se verifica se o paciente esteve nos últimos 15 dias em alguma região com circulação do vírus, mesmo não sendo sua cidade de origem.

Diagnóstico Clínico

A Dengue Clássica tem duração de cerca de 5 a 10 dias tendo como principais sintomas: febre alta (pode chegar a 40°C), dor de cabeça, dor retro orbitária, dores no corpo, artralgia, mialgia (principalmente na região lombar e membros inferiores), náuseas, dor abdominal, disgesia, prostração, vômitos persistentes, hepatomegalia, prurido cutâneo, pode ocorrer também eventos hemorrágicos como epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia. Na dengue a febre tem um início súbito sendo geralmente o primeiro sintoma e permanece na maioria dos casos por três dias, mas podendo permanecer até o oitavo dia. Tais eventos hemorrágicos ocorrem de 5% a 30% dos casos, as petéquias geralmente aparecem entre o terceiro e quarto dia da doença, surgindo principalmente nos pés, pernas, axilas e palato.

A Febre Hemorrágica da Dengue tem diversos sintomas iguais os da Dengue Clássica, ficando mais grave entre o terceiro e sétimo dia. Após o terceiro dia sintomas como dor abdominal contínua, manifestações hemorrágicas, vômitos persistentes, hepatomegalia dolorosa, derrames cavitários, aumento repentino do hematócrito, queda de temperatura corporal, hipotensão arterial sinalizam que o paciente está desenvolvendo a dengue hemorrágica.

É de grande importância que a diferenciação da dengue clássica com manifestações hemorrágicas da dengue hemorrágica seja feita o mais rápido possível para que assim o paciente tenha tempo hábil de receber tratamento médico. Caso não seja diagnosticada a tempo pode ocorrer um choque circulatório, que nos casos mais graves pode causar a morte em 12-24 horas.

Na dengue hemorrágica o extravasamento de plasma é a manifestação mais específica, sendo exclusiva dela. A viremia mais acentuada amplifica a cascata de citocinas e ativação do complemento, gerando disfunção endotelial, destruição plaquetária e consumo de fatores de coagulação, ocasionando o aumento da permeabilidade vascular com extravasamento de plasma, que gera assim diversas manifestações hemorrágicas

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu 4 critérios que são necessários para classificar a doença como dengue hemorrágica:

- Febre recente de até 7 dias;

- Contagem plaquetária abaixo de 100.00/mm³;
- Eventos hemorrágicos evidenciados por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros;
- Extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão: queda do hematócrito em 20% após tratamento adequado; ou presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia.

Diagnóstico Laboratorial

Os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico da dengue podem ser classificados em inespecíficos e específicos.

O hemograma, VHS (velocidade de hemossedimentação), tempo de protrombina (TAP), tempo de tromboplastina parcial (TTPA), dosagem de fibrinogênio, dosagem de complemento C3, proteínas totais e frações, uréia, creatinina, eletrólitos (sódio, potássio e cloro), TGO, TGP, proteína C-reativa (PCR) e gasometria são definidos com exames inespecíficos.

Um exame muito utilizado na triagem da FHD é a Prova do laço, que avalia a fragilidade capilar, se feito da maneira correta indica uma possível ocorrência da doença antes mesmo do começo dos eventos hemorrágicos, ela ajuda o médico a decidir qual conduta clínica deve ser usada, mas não fecha diagnóstico. O Ministério da Saúde recomenda que a Prova do Laço seja feita em todos os pacientes suspeitos de dengue.

Os exames específicos incluem os testes rápidos imunocromatográficos para detecção de IgG/IgM para dengue, os testes rápidos para detecção de antígenos para a dengue (detecção de proteínas não estruturais-NS1) reações sorológicas, isolamento viral e detecção do genoma viral.

As principais alterações no hemograma em um paciente com dengue são a leucopenia, podendo ser observada em alguns casos a partir do segundo dia de infecção, com leucócitos chegando a 4.000/mm³ ou até menos, neutropenia com números relativos entre 20% e 40%, em casos de FHD pode ocorrer o aumento de

neutrófilos a partir do quinto dia de febre. Linfocitose relativa (60% a 80%), presença de linfócitos atípicos principalmente no caso hemorrágico, na dengue hemorrágica a quantidade absoluta de linfócitos pode aumentar. Na dengue clássica as plaquetas podem estar normais ou diminuídas, já na dengue hemorrágica em cerca de 70% a 80% dos casos os valores chegam a menos de 100.000 plaquetas/mm³. O hematócrito eleva-se 20% nos casos hemorrágicos.

A velocidade de hemossedimentação (VHS) fica com valores dentro na normalidade nos casos de dengue, tendo uma sensibilidade de 68% e uma especificidade de 40,6%. É um exame de baixo custo que aumenta em patologias em que ocorre aumento das proteínas plasmáticas, por exemplo, em infecções bacterianas e neoplasias, pois as proteínas ligam-se a membrana celular das hemácias facilitando a formação do precipitado. Na dengue ocorre o aumento da permeabilidade vascular seguida de extravasamento plasmático resultando em hemoconcentração e hipoalbuminemia, tais processos levam ao aumento de potencial de repulsão das hemácias, dificultando a sedimentação das hemácias, mantendo assim os valores do VHS normais. Desse modo velocidade de hemossedimentação é muito útil no diagnóstico inicial da dengue, auxiliando no diagnóstico diferencial com infecções bacterianas.

O vírus da dengue, principalmente os subtipos DEN-2 e DEN-3, geram lesões hepáticas que vão causar algumas alterações nos exames laboratoriais. O TAP e TTPA ficam com seus valores aumentados devido ao consumo de fatores de coagulação. O fibrinogênio, a protrombina, o fator VIII, o fator XII, antitrombina e α antiplasmina estão diminuídas na FHD. O complemento C3 diminui nos pacientes com dengue. As enzimas hepáticas TGO e TGP também são afetadas e elevam-se. Uréia e creatinina aumentam devido às degradações proteicas e enzimáticas do fígado.

A proteína C-reativa é uma proteína de fase aguda, que tem valores aumentados em reações inflamatórias e infecciosas. Na dengue a PCR fica aumentada, principalmente pela ativação das interleucinas secretadas pelos monócitos que irão estimular o tecido hepático na sua liberação.

Os testes rápidos imunocromatográficos para de detecção de IgG/IgM devem ser realizados a partir do sexto dia após o aparecimento dos sintomas, já que é nesse período que o IgM se torna detectável, tendo seu pico em torno do décimo dia de

evolução da doença, declinando até tornar-se não detectável por volta do septuagésimo dia. O IgG pode aparecer em torno do sétimo ao décimo dia e permanecer por toda a vida, dando assim imunidade permanente para o sorotipo específico. Na infecção secundária o IgG aumenta um ou dois dias após os sintomas induzindo resposta do IgM após 20 dias. Portanto a detecção dos anticorpos IgG/IgM dever ser interpretado da seguinte forma:

- IgM Positivo: Indica infecção primária
- IgG Positivo: Indica infecção secundária ou dengue contraída no passado
- IgG/IgM Positivo: Indica infecção primária tardia ou infecção secundária precoce
- IgG/IgM Negativo: Não foram detectados anticorpos IgG e IgM. Repetir o teste entre o 3° e 5°, se houver suspeita clínica.

Os testes rápidos imunocromatográficos de detecção do NS1 tem especificidade de mais de 95%. O NS1 é uma proteína não estrutural do vírus da dengue que pode ser identificada a partir do primeiro dia dos sintomas, podendo durar até o nono dia. A detecção do NS1 é de grande importância no diagnóstico da dengue pois é muito específico, ajudando na identificação precoce da doença.

As Reações Sorológicas têm como importância a classificação da dengue em infecção primária ou secundária, já que a FHD surge principalmente nas infecções secundárias. As técnicas utilizadas na determinação dos anticorpos são o imunoensaio (Mac-ELISA), Inibição de Hemaglutinação (IH); Teste de Neutralização (N) e Fixação de Complemento (FC).

O Isolamento Viral é geralmente utilizado para fins de pesquisa e epidemiológicos, sendo necessário que as amostras analisadas sejam coletadas até no máximo quatro a cinco dias após o aparecimento dos sintomas. A técnica utilizada na identificação é a imunofluorescência.

A detecção por transcrição reversa-reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) é um teste rápido, sensível e simples, sendo utilizada nos últimos anos no diagnóstico de diversas doenças.

Conclusão

Os sintomas da Dengue Clássica e da Dengue Hemorrágica são semelhantes: febre alta (pode chegar a 40°C), dor de cabeça, dor retro orbitária, dores no corpo, artralgia, mialgia, náuseas, dor abdominal, disgesia, prostração, vômitos persistentes, hepatomegalia, prurido cutâneo. Na dengue clássica pode ocorrer pequenos eventos hemorrágicos, no entanto é na dengue hemorrágica que eles são mais graves. Tais eventos ocorrem na FHD com mais gravidade pois o extravasamento de plasma gera uma fragilidade capilar desencadeando hemorragias.

O diagnóstico rápido e correto da dengue é de grande importância para que o paciente se recupere o mais rápido possível e também para que nos casos da Dengue Clássica não haja um desenvolvimento para uma Febre Hemorrágica da Dengue, essa muito mais grave e com uma possibilidade de óbito. Além da anamnese e do exame clínico, os exames laboratoriais são importantíssimos para diagnosticar e diferenciar a Dengue Clássica da FHD. Os exames mais utilizados são o Hemograma, o TAP, TTPA, TGO, TGP, uréia, PCR, creatinina, VHS, testes imunocromatográficos para detecção de IgG/IgM e Antígeno NS1.

Dos testes inespecíficos o que tem maior importância é o Hemograma, nele o paciente com dengue pode apresentar as seguintes características: Neutropenia, Linfocitose relativa, plaquetas normais ou baixas (principalmente na dengue hemorrágica), presença de linfócitos atípicos. Nos casos de dengue hemorrágica ainda ocorre um aumento do hematócrito em 20% gerado pelo extravasamento de plasma, aumento de neutrófilos a partir do quinto dia e aumento da quantidade total de linfócitos.

Os testes imunocromatográficos para detecção de IgG/IgM e Antígeno NS1 trazem um resultado satisfatório no diagnóstico da dengue, sendo muito utilizados pelos médicos para a confirmação da doença. O IgM positivo indica uma infecção primária e o IgG positivo está relacionado com uma infecção secundária ou dengue contraída no passado. IgG e IgM positivos indicam infecção primária tardia ou secundária precoce. O antígeno NS1 já pode ser detectada no primeiro dia dos sintomas, soma-se isso a sua alta especificidade torna esse teste muito útil no diagnóstico da dengue. O Isolamento viral e a detecção por RT-PCR são mais utilizados na pesquisa científica e em estudos epidemiológicos.

Referências Bibliográficas

1. Oliveira ECL, Pontes ERJC, Cunha RV, Fróes IB, Nascimento D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 682-685, 2009.
2. Barros LPS, Igawa SES, Jocundo SY, Brito Junior LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Rev Bras Hematol Hemoter* 30: 363-366, 2008
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue : diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 4ª ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2013.
4. Dias LBDA, De Almeida SCL, De Haes TM, Mota LM, Roriz-Filho JS. Dengue: Transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Medicina*. 2010. p. 143–52.
5. Bacon, J; Carvalho, MN; Diniz, PC; Duani, H; Machado, DF; Mello, MP; Rezende, GQM; Santana, JAR; Andrade, MVM. Febres Hemorrágicas. *Revista Medica de Minas Gerais* 2008; 18(3 Supl 4): S80-S84.
6. Xavier AR; Freitas MS; Loureiro FM; Borghi DP; Kanaan S. Manifestações clínicas na dengue diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 102, n. 2, p. 7-14, 2014.
7. Oliveira ACS, Terra APS, Teixeira DNS, Dulgheroff ACB, Ferreira DA, Abreu MTCL, Martins PRJ. Alterações do Hemograma no Diagnóstico de Dengue: Um Estudo de 1.269 Casos na Cidade de Uberaba- MG. *Rev. Pat. Trop.* 2012; 41 (4): 401-408.
8. Souza LJ, Rocha NSM, Campos TF, Silva SF, Souza LA. Velocidade de hemossedimentação na dengue: rastreamento e prognóstico. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2009;7(5):309-12.
9. Ministério da Saúde. Casos de Dengue. Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2014. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/29/Dengue-at---2014.pdf>> [Acesso em 09 de maio de 2016].