

# DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DENGUE

**Rodolfo Patussi Correia**

*A identificação precoce dos casos de dengue, é de vital importância para a tomada de decisões e a implementação de medidas de maneira oportuna, visando principalmente ao controle da doença. A organização dos serviços de saúde, tanto na área de vigilância epidemiológica quanto na prestação de assistência médica e laboratorial, é essencial para reduzir a letalidade das formas graves e conhecer o comportamento da dengue, sobretudo em períodos de epidemia. A classificação da dengue, segundo a Organização Mundial de Saúde, é retrospectiva e depende de critérios clínicos e laboratoriais, que nem sempre estão disponíveis precocemente, sobretudo para os casos de dengue clássica com complicações. A atuação do laboratório clínico, através de exames inespecíficos, como o hemograma, é um ponto-chave para esta identificação precoce.*

*Palavras chaves: Dengue, diagnóstico laboratorial e hemograma.*

## Introdução

A palavra dengue tem origem espanhola, e quer dizer "melindre", "manha". O nome faz referência ao estado de moleza e prostração em que fica a pessoa contaminada. É uma doença infecciosa, febril aguda, de etiologia viral e de evolução benigna na forma clássica, e grave quando se apresenta na forma hemorrágica. [4]

O vírus da dengue é um arbovírus, do gênero Flavivírus, pertencente à família Flaviviridae. São conhecidos quatro sorotipos: 1, 2, 3 e 4, sendo hoje, a mais importante arbovirose que afeta o homem, constituindo um sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais e sub-tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do mosquito vetor.

A transmissão se faz pela picada do *Aedes aegypti*, uma espécie hematófaga originária da África, que chegou ao continente americano na época da colonização junto com os escravos nos navios negreiros. Após um repasto de sangue infectado, o mosquito fica apto a transmitir o vírus, depois de 8 a 12 dias de incubação. A transmissão mecânica também é possível, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro suscetível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem de fontes de água ou alimento. [5]

A dengue foi vista pela primeira vez no mundo no final do século XVIII, no Sudoeste Asiático, em Java, e nos Estados Unidos, na Filadélfia. Mas a Organização Mundial de Saúde (OMS) só a reconheceu como doença neste século. [7]

O primeiro caso de febre hemorrágica que se tem notícia, ocorreu nas Filipinas e Tailândia na década de 50, Após a década de 60, a presença do vírus intensificou-se nas Américas.

Atualmente a dengue ocorre em cerca de 100 países, sendo que a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2.5 bilhões de pessoas vivem em área endêmica, e anualmente ocorre cerca de 50-100 milhões de casos de dengue, 500 mil doentes necessitam de hospitalização, 250.000-500.000 casos de dengue hemorrágico são notificados, e 20 mil morrem em consequência da dengue. [7]

## **A Dengue no Brasil**

As epidemias de dengue no Brasil, não são fatos recentes, elas são registradas desde 1916, em São Paulo, e em 1923, no Rio de Janeiro, porém sem confirmação laboratorial. A primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente, ocorreu entre os anos de 1981 e 1982, em Boa Vista Roraima, causada pelos sorotipos 1 e 4. A partir de 1986, ocorreram mais epidemias atingindo o Rio de Janeiro com cerca de mil casos, e em algumas capitais da região Nordeste. [3]

Desde então, a dengue tem sido objeto de uma das maiores campanhas de saúde pública realizadas no país, pois vem ocorrendo de forma continuada, geralmente associada a epidemias e novos sorotipos em áreas anteriormente “ílesas”. Ela possui caráter sazonal, relacionado aos períodos de chuvas de verão, mais especificamente de janeiro a junho. O segundo semestre é marcado por uma diminuição acentuada da transmissão até o mês de dezembro.

Esta realidade reflete as mudanças sociais e ambientais propiciadas pela urbanização acelerada desta época, associada às falhas na vigilância epidemiológica, sanitária e educacional.

Pelos motivos expostos, a identificação clínico-laboratorial precoce da dengue, principalmente em regiões epidêmicas, é de extrema importância para orientação e conduta terapêutica adequada, uma vez que pode ter evolução branda e grave, e como qualquer outra doença, é muito dependente de um tratamento adequado.

Porém, por ser uma doença com período de incubação que varia de 3 a 15 dias (em média de 5 a 6 dias), o diagnóstico laboratorial específico, que envolve métodos sorológicos e isolamento do vírus, se torna inadequado quando há a necessidade deste diagnóstico precoce.

Dessa forma o Hemograma, um exame laboratorial rotineiro, juntamente com outros exames inespecífico, assume papel vital nesta identificação precoce, pois sua interpretação adequada somada aos sinais e sintomas clínicos pode direcionar o diagnóstico, com posterior confirmação, respeitando o período de incubação da doença.

## **Aspectos Clínicos**

A infecção por dengue causa uma doença cujo espectro inclui desde formas clinicamente inaparentes, até quadros graves de hemorragia e choque, podendo evoluir para o óbito.

Os sinais e sintomas clínicos de suspeita de dengue são:

- febre, geralmente alta – em torno de 40°C, que dura de 4 a 7 dias;
- indisposição e dores musculares;
- fortes dores de cabeça e atrás dos olhos;
- manchas vermelhas por todo corpo;
- náusea e vômitos;
- hepatomegalia dolorosa.

Uma das manifestações mais comuns é a dengue clássica, que se apresenta com febre, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada a cefaléia, prostração, mialgia, artralgia, dor retroorbitária, exantema maculopapular acompanhado ou não de prurido. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem ser observados. Hepatomegalia

dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. Alguns aspectos clínicos dependem, com frequência, da idade do paciente. [5]

A dor abdominal generalizada pode ocorrer, principalmente nas crianças. Os adultos podem apresentar pequenas manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia. A doença tem uma duração de 5 a 7 dias. Com o desaparecimento da febre, há regressão dos sinais e sintomas, podendo ainda persistir a fadiga. [5]

Outra forma clínica observada é a Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) / Síndrome do Choque do Dengue (SCD), a qual apresenta os mesmos sintomas iniciais da dengue clássica, porém evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas, derrames cavitários, instabilidade hemodinâmica e choque. Os casos típicos da FHD são caracterizados por febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória. A principal característica fisiopatológica associada ao grau de severidade da FHD é a efusão do plasma, que se manifesta através de valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração. [5]

Nos casos graves de FHD/SCD, o choque geralmente ocorre entre o 3º e 7º dia de doença, precedido por um ou mais sinais de alerta. O choque é decorrente do aumento da permeabilidade vascular seguido de hemoconcentração e falência circulatória. É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida após terapia anti-choque apropriada.

Por fim temos a ocorrência de outro quadro clínico, denominado dengue com complicações, que nada mais é que todo caso que não se enquadra nos critérios de FHD/SCD e quando a classificação de dengue clássica é insatisfatória, dado o potencial de risco.

Nessa situação, a presença de um dos itens a seguir caracteriza o quadro: alterações neurológicas, disfunção cardiorrespiratória, insuficiência hepática, plaquetopenia igual ou inferior a  $50.000/\text{mm}^3$ , hemorragia digestiva, derrames cavitários, leucometria global igual ou inferior a  $1.000/\text{mm}^3$ , óbito. Manifestações clínicas menos frequentes incluem as neurológicas e psíquicas, tanto em adultos como em crianças, caracterizadas por delírio, sonolência, coma, depressão, irritabilidade, psicose maniaca, demência, amnésia e outros sinais meníngeos, parestias, paralisias (polineuropatias, síndrome de Reye, síndrome de Guillain-Barré) e encefalite. Surgem no decorrer do período febril ou mais tardiamente, na convalescença. [6]

## **Papel do Hemograma**

Como dito anteriormente o hemograma é um exame laboratorial de extrema importância nos casos de suspeita de dengue, por fornecer parâmetros que, somados a outros critérios, pode auxiliar o diagnóstico precoce, e controlar a evolução desta doença.

Dentre os parâmetros que compõem o hemograma, os valores de hematócrito, contagem de plaquetas, contagem global e diferencial de leucócitos e morfologia linfocitária, são os mais relevantes quando existe a suspeita de dengue, e se apresentam da seguinte forma:

- Hematócrito: parâmetro muito útil na análise da hemoconcentração decorrente da efusão do plasma, principalmente nos casos de FHD. Assim deve-se considerar possível hemoconcentração, qualquer elevação do hematócrito acima da média estipulada para o

sexo/faixa etária (crianças > 38%, mulheres > 40% e homens > 45%), ou simplesmente uma elevação de 10% a 20% se o paciente tiver um hematócrito basal anterior à doença atual. [8]

- Contagem de Plaquetas: extremamente importante na avaliação das manifestações hemorrágicas em todas as formas clínicas, e também na conduta terapêutica. Geralmente apresenta uma contagem abaixo dos valores normais ( $150.000 - 450.000/\text{mm}^3$ ) o que caracteriza a trombocitopenia ou plaquetopenia (plaquetas abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$ ). [8]

- Contagem Global e Diferencial de Leucócitos: parâmetro variável, geralmente sendo a leucopenia um achado usual, embora possa ocorrer ainda discreta leucocitose. Neutrofilia, com discreto desvio a esquerda, pode estar presente na fase inicial, e uma posterior e característica linfocitose. [8]

- Morfologia linfocitária: alguns linfócitos apresentam-se como atípicos ou reacionais, característica dos mesmos frente a uma infecção benigna e viral.

## Outros Exames Inespecíficos

O papel do Laboratório Clínico não se restringe somente na realização do hemograma para auxiliar o diagnóstico, outros exames inespecíficos podem também assumir o mesmo papel, como o coagulograma (principalmente prova do laço), e determinações bioquímicas.

- Coagulograma: apresenta-se geralmente com aumento nos tempos de protrombina, trombotoplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e  $\alpha$  antiplasmina. [2]

A prova do laço, se realizada de maneira adequada e correta, avalia funções importantes como fragilidade e resistência capilar, e uma estimativa se o paciente apresenta trombocitopenia. É uma prova que consiste em obter, através do esfigmomanômetro, o ponto médio entre a pressão arterial máxima e mínima do paciente, mantendo-se esta pressão por 5 minutos; quando positiva aparecem petéquias sob o aparelho ou abaixo do mesmo. Se o número de petéquias for de 20 ou mais em um quadrado desenhado na pele com 2,3 cm de lado, essa prova é considerada fortemente positiva. [8]

- Determinações bioquímicas: diminuição da albumina no sangue, que quando inferior a 3,0mg/dL representa uma medida indireta do extravasamento capilar que define a FHD; albuminúria, e discreto aumento dos testes de função hepática, principalmente as transaminases (TGO/AST e TGP/ALT). [2]

Associando assim, as formas clínicas com as alterações laboratoriais supracitadas, obtemos o seguinte perfil:

- Dengue clássico: hemograma pode apresentar tanto leucopenia (mais comum) quanto leucocitose; linfocitose com atipia linfocitária, e trombocitopenia é observada ocasionalmente; coagulograma e determinações bioquímicas sem alterações relevantes.

- FHD/SCD: hemograma apresenta mesmo perfil, destacando-se porém a elevação do hematócrito e a intensa trombocitopenia; coagulograma e determinações bioquímicas geralmente apresentando as alterações já relatadas acima. Pode também ser classificada quanto a sua gravidade em:

a) grau I – febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positiva;

b) grau II – além das manifestações do grau I, hemorragias espontâneas leves (sangramento de pele, epistaxe, gengivorragia e outros);

c) grau III – colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria e inquietação;

d) grau IV – síndrome do Choque da Dengue (SCD), ou seja, choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível. [8]

Vale ressaltar que estes exames inespecíficos, apresentam alterações que não são exclusivas da dengue. O interessante é a devida interpretação dos resultados, que quando somados a outros critérios clínicos e epidemiológicos, se torna de extrema valia para o ideal proposto de diagnóstico precoce e terapia adequada.

### **Exames Específicos**

A comprovação laboratorial das infecções pelo vírus da dengue é um processo essencial para concluir e confirmar a suspeita inicial, e faz-se pelo isolamento do agente, ou pelo emprego de métodos sorológicos que demonstram a presença de anticorpos da classe IgM em única amostra de soro ou aumento do título de anticorpos IgG em amostras pareadas (conversão sorológica). [1]

- Isolamento: é o método mais específico para determinação do sorotipo responsável pela infecção. É realizado em amostras devidamente selecionadas e colhida até o quinto dia da doença, pela inoculação em culturas de células de *Aedes albopictus*. A confirmação do isolamento é feita por imunofluorescência direta com conjugado anti-flavivírus. Dos casos positivos, é feita a tipagem por imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais de tipos específicos. [1]

- Sorologia: os testes sorológicos complementam o isolamento do vírus, quando isto não é possível servem como meio alternativo de diagnóstico. Existem várias técnicas que podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico do vírus do dengue, incluindo os de inibição de hemaglutinação (HI), fixação de complemento (FC), neutralização (N) e ELISA de captura de IgM (MAC-ELISA, desenvolvido pelo CDC de Porto Rico). Os três primeiros exigem amostras pareadas de soro de casos suspeitos, e a confirmação é demorada. O MAC-ELISA é o exame mais útil para vigilância, porque requer somente uma amostra de soro na maioria dos casos, e o exame é simples e rápido. Baseia-se na detecção de anticorpos IgM específicos aos 4 sorotipos do vírus do Dengue. O anticorpo IgM anti-Dengue se desenvolve rapidamente; após o quinto dia do início da doença, a maioria dos casos, tanto nas primoinfecções quanto nas reinfecções, apresenta anticorpos IgM detectáveis. Vale salientar que a coleta de amostra de sangue deverá ser feita após o sexto dia do início da doença. [1]

## **Diagnóstico Diferencial**

Como o dengue clássico apresenta um amplo espectro clínico, as principais doenças a serem consideradas no diagnóstico diferencial são: gripe, rubéola, sarampo e outras infecções virais e bacterianas

No caso da FHD/SCD, o diagnóstico diferencial no início da fase febril deve ser feito com outras infecções virais e bacterianas, e a partir do terceiro ou quarto dia, com o choque endotóxico decorrente da infecção bacteriana ou meningococemia. As doenças a serem consideradas são: leptospirose, febre amarela, malária, hepatite infecciosa, influenza, bem como outras febres hemorrágicas transmitidas por mosquitos ou carrapatos. [1]

## **Tratamento**

Para o dengue clássico não há tratamento específico. A medicação é apenas sintomática, com analgésicos e antitérmicos. Devem ser evitados os salicilatos, já que seu uso pode favorecer o aparecimento de manifestações hemorrágicas e acidose. [5]

No caso da FHD/SCD, os pacientes devem ser observados cuidadosamente para a identificação dos primeiros sinais de choque. O período crítico será durante a transição da fase febril para a afebril, que geralmente ocorre após o terceiro dia da doença. Em casos menos graves, quando os vômitos ameacem causar desidratação ou acidose, ou houver sinais de hemoconcentração, a reidratação pode ser feita ambulatorialmente. Nos primeiros sinais de choque, o paciente deve ser internado imediatamente para correção rápida do volume de líquidos perdidos e da acidose. Durante uma administração rápida de fluidos é particularmente importante estar atento a sinais de insuficiência cardíaca. [5, 6]

## **Um alerta**

A dengue volta a ser uma ameaça no Brasil com seu caráter endêmico, tornando-se aos poucos, epidemia e um grave problema de saúde pública em muitas regiões. Dados alarmantes como os do Estado do Rio de Janeiro, que desde o início de janeiro de 2008, até meados de maio, notificou 131.238 casos de dengue, preocupam populações e autoridades. [9]

Segundo especialistas, é pouco provável que consigamos erradicá-la nos próximos anos, pois é um problema que não tem solução a curto prazo, e exige informações veiculadas na mídia e campanhas como o Programa Nacional de Controle da Dengue, do Ministério da Saúde, que tenham ações constantes e permanentes, sendo que o envolvimento da sociedade é imprescindível. [9]

Para isso, é necessário que a “figura” do dengue não seja mais associada a uma doença branda, assim o propósito de identificação precoce dos casos é essencial para a tomada de decisões e a implementação de medidas de maneira oportuna, visando principalmente o acompanhamento de paciente e controle da doença.

E sempre lembrar que a prevenção continuada das esferas governamentais e públicas, é o segredo para o controle da doença.

## Referências Bibliográficas

- 1- BARBOSA, ML. Dengue. *Rev. Instituto Aldofo Lutz*, 56 (1) 27-45, 1996.
- 2- FIGUEIREDO, LTM. & FONSECA, BAL. Dengue. In: VERONESI, R. & FOCCACIA, R., eds. *Tratado de Infectologia*, Atheneu, São Paulo, 1996.
- 3- FRAIHA H. *Reinfestação do Brasil pelo Aedes aegypti. Considerações sobre o risco de urbanização do vírus da febre amarela silvestre na região reinfestada*. Rev Inst Med Trop São Paulo 1968.
- 4- HOLMES EC, BARTLEY LM, GARNET GP. *The emergence of dengue past, present and future* In: Krause RM, editor. *Emerging Infectors*; London: Academic Press; 1998.
- 5- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. *Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento*. Brasília, 2002.
- 6- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico*. Brasília, 2005.
- 7- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Dengue haemorrhagic fever Diagnosis, Treatment, prevention and control*. 2º Edicao; GenevaOMS; 1997.
- 8- PINHEIRO FP. & ROSA JFST. *Febres Hemorrágicas Viróticas*. In: VERONESI R. & FOCCACIA R., eds. *Tratado de Infectologia*, Atheneu, São Paulo. 1996.
- 9- SECRETARIA DE SAÚDE E DEFESA CIVIL, Governo do Rio de Janeiro; [www.saude.rj.gov.br](http://www.saude.rj.gov.br).
- 10- TEIXEIRA, MG. et al. *Epidemiology os dengue in Salvador – Bahia, 1995 – 1999*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001.