

Alterações Hematológicas e Fisiológicas provocadas pela infecção do vírus da Dengue

Leandro Ricardo Vezolli Fantinatti

RESUMO -, a dengue é uma doença viral, transmitida através da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. A doença pode ser de curso benigno como a Dengue Clássica (DC) ou grave como a Dengue Hemorrágica (FDH), porém ambas não apresentam sintomas específicos, no entanto um achado laboratorial importante é a leucopenia com a presença de linfócitos atípicos, plaquetopenia com prova do laço positiva e tempos aumentados de protrombina e trombina.

PALAVRAS- CHAVE: Dengue, vírus, hematologia

Introdução:

Pertencem à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, sendo reconhecidos quatro sorotipos antigenicamente relacionados designados de DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Os vírions são partículas esféricas, de 40 a 60 nm de diâmetro, contendo um core elétron denso de 30 nm envolto por um envelope lipídico, na qual encontram-se ancoradas as glicoproteínas virais. Possui genoma RNA de simples fita com aproximadamente 11 kilobases e de polaridade positiva. Este RNA possui 5' cap (m⁷G5'ppp5' A), não contém cauda de polyA e é de polaridade positiva. Seu genoma codifica 3 proteínas estruturais que são a proteína do nucleocapsídeo (C), a proteína associada à membrana (M) e a proteína do envelope (E), e sete proteínas não estruturais (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5. Nas extremidades 5' e 3' existem regiões não codificadoras (RNC5', RNC3') com aproximadamente 100 e 450 nucleotídeos, respectivamente. Estas regiões possuem seqüências conservadas e estruturas secundárias de RNA que direcionam os processos de amplificação genômica, tradução e empacotamento viral.

A fêmea do mosquito *Aedes aegypti* se infecta no ato da hematofagia em um indivíduo virêmico. O vírus replica no trato digestivo do mosquito e, posteriormente, ocorre a saída do vírus do epitélio intestinal carregado pela hemolinfa atingindo as glândulas salivares; nesse momento o mosquito tem a capacidade de transmitir o vírus para outros seres humanos, permanecendo infectante pelo resto de sua vida.

O intervalo de tempo entre a ingestão do sangue infectado e a secreção salivar do vírus é de 8 a 11 dias e é denominado de período de incubação extrínseco.

O mosquito infectado ao se alimentar do sangue de um indivíduo sadio, injeta nele saliva contendo vírus. As células de Langerhans são umas das primeiras a entrarem em contato com o vírus. As células infectadas migram para linfonodos regionais de onde o vírus pode se disseminar através dos vasos linfáticos para o ducto torácico e daí para a circulação sanguínea, promovendo a denominada viremia primária resultando na replicação viral no baço, fígado e endotélio. Após replicação nesses tecidos, o vírus cai novamente na circulação sanguínea atingindo outros órgãos, promovendo a viremia secundária.

A Doença Dengue:

É uma doença infecciosa não contagiosa causada pelo vírus da dengue (DENV) e reconhecida como entidade clínica desde 1779. O número de nações e pessoas afetadas tem aumentado progressivamente e hoje a dengue é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que entre 50 a 100 milhões de pessoas se infectem anualmente, em mais de 100 países, de todos os continentes, exceto a Europa. Cerca de 550 mil doentes necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em consequência da dengue anualmente.

O DENV é transmitido ao homem pela picada de mosquitos hematófagos, principalmente o *Aedes aegypti*. Com base em testes sorológicos, 4 sorotipos antigenicamente distintos são conhecidos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. A dengue pode apresentar-se em três formas clínicas principais; doença febril indiferenciada, febre clássica da dengue (FD) e dengue hemorrágica com ou sem choque. A FD apresenta-se como uma enfermidade aguda febril autolimitada que perdura por aproximadamente 4 a 5 dias.

A doença começa abruptamente, com febre elevada, dor retro-orbitária, cefaléia de grau variável, erupção maculopapular, dores musculares e articulares e náuseas.

No homem, a infecção por DENV, independente do sorotipo, produz imunidade permanente contra re-infecção pelo mesmo sorotipo causador da infecção, mas não contra outros sorotipos. Estudos epidemiológicos têm identificado a infecção secundária (infecção por um segundo sorotipo) e a presença de anticorpos pré-existentes contra DENV como fatores de risco para desenvolvimento de DHF/DSS. Entretanto, apesar do grande número de infecções secundárias em áreas endêmicas, uma pequena percentagem de casos evolui para DHF/DSS. Acredita-se que fatores ambientais, virais e do hospedeiro contribuem para o desenvolvimento da DHF/DSS.

Resposta Fisiológica

A Dengue Hemorrágica febril, afora a sintomatologia inicial que corresponde à febre clássica, cursa, entre o segundo e o quarto dia de doença, com síndrome de extravasamento de líquidos para o interstício e plaquetopenia, que ocasionam queda importante da pressão arterial com tonturas, sudorese fria, taquicardia, dores abdominais e fenômenos hemorrágicos (tais como o aparecimento de manchas vermelhas na pele, sangramentos no nariz e gengivas). Nestes casos pode ocorrer grande diminuição de volume plasmático intravascular e conseqüente choque hipovolêmico que pode levar à morte.

Resposta Imunológica

A resposta imune celular citotóxica por linfócitos T é descrita sob estímulo das proteínas virais do dengue. Os T4 lisam células infectadas com dengue portando receptores HLA tipo II, produzem interferon gama (IFN-gama), interleucina 2 e o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos. Os T8 lisam células infectadas com dengue portando receptores HLA tipo I. Portanto, as células T devem participar ativamente na resposta imune reduzindo o número de células infectadas com o vírus.

Diagnóstico:

Clinicamente, o diagnóstico da dengue é difícil de ser realizado, principalmente, na fase aguda da doença em que os sintomas são muito similares aos de outras infecções febris agudas como malária, tifo, leptospirose, sarampo, rubéola, gripe e várias arboviroses, todas incluídas no diagnóstico diferencial com a dengue.

O diagnóstico da dengue em humanos é feito com base em dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, utilizando-se, para este último, exames inespecíficos (hemograma, coagulograma, provas de função hepática e dosagem de albumina sérica) e específicos (testes de isolamento viral e sorológicos para pesquisa de anticorpos). Como principais achados dos exames inespecíficos, destacamos os observados no hemograma, o primeiro e mais relevante mostrando leucopenia, por

vezes intensa, com contagens inferiores a $2,0 \times 10^9/l$ leucócitos; neutropenia com presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia, com valores abaixo de $100 \times 10^9/l$ plaquetas.

O diagnóstico definitivo da infecção pelo DENV é realizado laboratorialmente detectando vírus, antígeno viral, genoma viral ou anticorpos dirigidos contra o vírus. Os métodos de isolamento e identificação viral permanecem como padrão ouro para diagnóstico da doença. Além destes, entre as metodologias usadas pelos laboratórios, incluem-se as técnicas de biologia molecular para detecção do RNA viral na fase aguda da doença.

Hemograma:

O principal achado no hemograma é a leucopenia com a presença de linfócitos atípicos devido a ação efetiva dos linfócitos TCD4 e CD8 juntamente com os macrófagos que agem sobre as células infectadas. Os linfócitos T participam efetivamente no combate das células infectadas diminuindo assim o número dessas células e por consequência, reduzindo sua população na corrente circulatória ou alterando sua morfologia devido ao combate.

Plaquetopenia:

A plaquetopenia também é um achado usual em pacientes com suspeita de Dengue, pois os macrófagos e os linfócitos liberam um fator humoral necronizante que afeta as células inflamatórias e endoteliais causando desta maneira uma trombocitopenia, alterando também o teste da prova do laço que analisa a integridade das plaquetas.

Tempo de Protrombina e Trombina:

A presença de antígenos de dengue expressos na membrana macrofágica 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, também, 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).

Conclusão:

A Dengue é uma doença de difícil diagnóstico pois seus sintomas são inespecíficos, porém alguns diagnósticos permitem analisar tal infecção juntamente com as alterações fisiológicas causadas pelo vírus e por diagnósticos mais específicos como biologia molecular que viabiliza a concluir o quadro clínico de Dengue.

Referências:

ESTUTI, C. A, DISTURBIOS HEMATOLÓGICOS CAUSADOS POR DENGUE

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.562-563.

WIKIPEDIA. **Coagulograma**. Disponível em: <
<http://pt.wikipedia.org/wiki/Coagulograma> >. Acesso em: 18 fev. 2010.

AC&T Academia de Ciência e Tecnologia São José do Rio Preto
<http://www.ciencianews.com.br/revistavirtual/ARTIGOS.HTML>>. Acesso em: 18 fev. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. 2 ed. Geneva: World Health Organization, 1997.

SHU, P.Y.; HUANG, J.H. Current advances in Dengue Diagnosis. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, n. 11, p. 642-650, 2004.