



ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS E HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA DENGUE: UMA REVISÃO ANALÍTICA

ANA LUÍZA DE SÁ CAVALCANTE; BEATRIZ VIEIRA DA SILVA; CRISTIAN DANIEL VIEIRA DE SOUSA; GISELLE ROCHA FERREIRA; DIEGO VINÍCIUS AMORIM CAVALCANTI

RESUMO

A Dengue é uma arbovirose causada pelo patógeno humano chamado flavivírus, cuja transmissão ocorre pela picada da fêmea do mosquito *Aedes Aegypti*. Os principais sintomas da doença incluem febre, cefaleia intensa, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, dores oculares e exantema. No entanto, tal patologia pode manifestar-se, em alguns casos, de maneira assintomática, assim como, pode evoluir para a fase crítica, desencadeando em dengue hemorrágica, a qual acomete, principalmente, crianças, bem como choque circulatório e óbito. Dessa forma, faz-se necessária a detecção dos sintomas e o diagnóstico precoce da doença através da realização de exames laboratoriais, como o hemograma, o isolamento do vírus e testes bioquímicos, a fim de avaliar e acompanhar o paciente, caso haja uma evolução desfavorável. Nesse contexto, vê-se a importância do monitoramento contínuo da circulação dos quatro sorotipos do vírus da dengue, juntamente com uma compreensão aprofundada das dificuldades enfrentadas na prevenção dessas infecções e dos riscos que representam para a população, os quais tornam-se aspectos essenciais para as respectivas estratégias de intervenção por parte dos dirigentes e profissionais da rede de serviços do Sistema Único de Saúde (SUS). Neste sentido, o presente trabalho de pesquisa teve por finalidade analisar as possíveis alterações hematológicas e bioquímicas nos casos de diagnóstico e prognóstico da dengue. Como método de pesquisa, utilizou-se a revisão analítica, através de artigos científicos que versam sobre a temática, alocados em bases eletrônicas como Scielo e Google Acadêmico, com os seguintes descritores: Alterações hematológicas e bioquímicas na dengue. Logo, foi possível observar determinadas variações laboratoriais em alguns pacientes acometidos pela referida patologia, assim como, realizar a correlação entre as manifestações apresentadas e os exames laboratoriais.

Palavras-chave: Dengue; Bioquímica; Hematologia; Alterações; Exames

1 INTRODUÇÃO

A dengue é conceituada pelo Ministério da Saúde (2007) como uma doença infecciosa, febril, que pode ser de curso benigno ou grave, a depender da sua forma de apresentação. Ainda acerca da sua patogenicidade, a OMS afirma que se trata de uma patologia de etiologia viral de evolução benigna, na maioria dos casos, a qual apresenta duas formas clínicas: Dengue Clássica e Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) / Síndrome do Choque da Dengue (SCD) (WHO, 2012). Trata-se de uma virose comum em climas quentes e tropicais, uma vez que as condições favorecem o desenvolvimento e proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor. A infecção é causada por quaisquer dos quatro tipos do vírus da dengue, apesar de serem sorotipos diferentes, estão intimamente relacionados e estes podem levar a um amplo espectro de sintomas, incluindo alguns que são extremamente leves (imperceptíveis) e aqueles que podem

exigir intervenção médica e hospitalização, e em casos graves, podem ocorrer fatalidades. Os quatro sorotipos da dengue são: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, embora este último não seja predominante no Brasil.

Segundo Milani (2012), o ser humano desenvolve imunidade adquirida ao ser infectado por um dos quatro tipos de microrganismos, cuja proteção dá-se pelo resto da vida após desenvolver a dengue, devido à produção de defesa específica. Contudo, Pompeo (2016) explica que essa proteção não se dá para os outros tipos, visto que os sorotipos da dengue se encontram sorologicamente relacionados, porém, antigenicamente distintos, assim, conferindo imunidade homóloga permanente e heteróloga transitória, por um período de dois a três meses. Além disso, Pompeo (2016) esclarece que cada sorotipo de DENV possui quantidade e tipos de genótipos distintos, assim como, essa variação genética está, possivelmente, relacionada às diferenças na infecção celular, o que sugere as alterações de virulência em cada cepa, resultando na mudança da taxa de replicação e severidade da doença.

Os objetivos do diagnóstico laboratorial da dengue são de confirmar o diagnóstico clínico e fornecer informações para vigilância epidemiológica. O diagnóstico laboratorial não é necessário para o manejo clínico, exceto em casos atípicos ou ao realizar diferentes diagnósticos de outras doenças infecciosas. O diagnóstico laboratorial da dengue é feito pela detecção do vírus e/ou de qualquer um de seus componentes (vírus infeccioso, genoma do vírus, antígeno da dengue) ou investigando o respostas sorológicas presentes após a infecção (especificamente os níveis de IgM e IgG). Desse modo, três aspectos principais devem ser considerados para um diagnóstico adequado da dengue: marcadores virológicos e sorológicos em relação ao tempo de infecção por dengue; tipo de método diagnóstico em relação à doença clínica; características das amostras clínicas. (WHO, 2012)

Acerca dos sintomas, pode-se afirmar que:

A infecção possui um espectro que varia desde a forma assintomática até quadros de hemorragia e choque, podendo evoluir, inclusive para o êxito letal. O dengue clássico apresenta quadro clínico muito variável, geralmente com febre alta (39° a 40°) de início abrupto, seguida de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro- orbitária, náuseas, vômitos e exantema. Associada à síndrome febril, em alguns casos pode ocorrer hepatomegalia dolorosa e, principalmente, nas crianças, dor abdominal generalizada. Os adultos podem apresentar manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia. Com o desaparecimento da febre, há regressão dos sinais e sintomas, podendo ainda persistir a fadiga (FIGUEIREDO et al., 2002; GUZMÁN et al., 2002; HARRIS et al., 2000).

O comprometimento do fígado na dengue está associado a uma maior gravidade da doença, sendo mais frequente em pacientes que apresentam a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD). (CECÍLIA; MELISSA, 2015)

Existe uma grande importância em se avaliar as características clínicas e laboratoriais em pacientes que tenham o vírus da dengue, principalmente com os sorotipos DEN-2 e DEN-3, pois o paciente pode desenvolver futuramente complicações hepáticas. Dor no hipocôndrio direito, hepatomegalia e icterícia são as alterações clínicas mais frequentes evidenciadas em pacientes com quadro grave da dengue. Essas alterações hepáticas são consequências da agressão do vírus; da imunopatologia e da hepatotoxicidade, devido aos medicamentos utilizados no tratamento. (CECÍLIA; MELISSA, 2015)

Os marcadores bioquímicos que mais se encontram alterados, quando tem a presença de hepatopatias são: AST, ALT bilirrubinas, tempo de protrombina (PT) e creatina quinase (CK). Essas alterações vêm acompanhadas do diagnóstico laboratorial específico para a dengue, como: ELISA para pesquisa de anticorpos IgM e IgG para o vírus e isolamento viral.

A Dengue pode apresentar aspectos clínicos e laboratoriais condizentes com

comprometimento hepático e assim evoluir para um quadro mais grave da doença. Todavia, ainda há muito a compreender sobre as infecções pelo vírus da Dengue e suas cepas, principalmente as que estão relacionadas às hepatopatias (CECÍLIA; MELISSA, 2015). Desse modo, os principais exames bioquímicos solicitados são a dosagem de albumina e das enzimas hepáticas TGO e TGP, indicando o grau de comprometimento do fígado e sendo indicativo de estado mais avançado da doença, sendo possível analisar certa diminuição na concentração de albumina no sangue, mas com presença na urina, além do aumento das concentrações de TGO e TGP no sangue, indicando dano hepático.

Logo, em relação aos testes e exames para fins de diagnóstico da Dengue, há o exame físico, no qual consiste na avaliação pelo médico dos sintomas descritos pelo paciente. Assim como, há a prova do laço, no qual verifica a fragilidade dos vasos sanguíneos e a tendência a sangramentos, sendo muitas vezes realizado em caso de suspeita de dengue clássica ou hemorrágica, porém, pode fornecer resultados falsos quando o paciente faz uso de medicamentos como a Aspirina ou corticoides, ou se encontra na fase pré ou pós menopausa, por exemplo. O teste rápido para diagnosticar tal patologia, está sendo muito utilizado por ser menos demorado na questão de identificação do vírus e o tempo que está no organismo, já que detecta os anticorpos IgG e IgM.

No tocante ao isolamento do vírus, pode-se identificar o vírus na corrente sanguínea e estabelecer o sorotipo, permitindo diferenciar o diagnóstico das doenças causadas pela picada do mesmo patógeno e que cursam os mesmos sintomas, um exemplo de técnica para tal diagnóstico trata-se do PCR. Já os testes sorológicos, identificam por meio da concentração de imunoglobulinas IgM e IgG no sangue, quando ocorre a presença de anticorpos IgM em um exame indica que há uma infecção aguda ou recente, enquanto a presença do anticorpo IgG, indica uma infecção passada.

Em uma pesquisa de campo que observou 543 prontuários de pacientes atendidos no Hospital-dia Professora Esterina Corsini, Núcleo do Hospital Universitário/Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (NHU/FUFMS), Campo Grande, foi subdividido os pacientes com Dengue Clássica (DC) e Febre Hemorrágica da dengue (FHD), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). (LUNA et al., 2009)

Foi observado as seguintes alterações: Dos 543 prontuários avaliados, 68,5% apresentaram número de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$; 191 apresentaram hemorragia; O principal tipo de sangramento observado foram as petéquias (64,4%), tanto no DC como na FHD. (LUNA et al., 2009)

Quanto ao número de leucócitos, observou-se que 69,8% dos pacientes apresentaram número de leucócitos inferior a $4.000/\text{mm}^3$. A leucopenia apresentou-se mais precocemente na FHD, sendo observada já no 2º dia de sintomatologia e recuperando-se a partir do 8º dia. No DC, a leucopenia foi evidenciada do 3º ao 8º dia com recuperação semelhante à ocorrida na FHD. (LUNA et al., 2009)

Dos 543 pacientes, ocorreu linfopenia em 67,8%, sendo que 363 (66,9%) apresentaram linfócitos atípicos. A porcentagem de linfócitos no sangue periférico variou de 1% a 35%. Tanto no DC, quanto na FHD, houve normalização do número de linfócitos a partir do sétimo dia; no entanto, o número de linfócitos atípicos aumentou acentuadamente a partir do quinto dia, principalmente na FHD. (LUNA et al., 2009)

Portanto, os exames de sangue geralmente solicitados tratam-se do hemograma e coagulograma, este último solicitado em casos de suspeita de dengue hemorrágica, já que verifica a capacidade de coagulação sanguínea. No hemograma há a análise da variação dos leucócitos, cuja alteração pode ocorrer uma possível leucocitose - aumento da quantidade de leucócitos - ou leucopenia - diminuição do número de glóbulos brancos no sangue. Além disso, pode-se observar uma linfocitose, com presença de linfócitos atípicos, e uma trombocitopenia. Por conseguinte, o presente trabalho tem como objetivo reunir informações sobre a

Dengue e as alterações hematológicas e bioquímicas ocorridas no ser humano infectado, assim como, a análise dos sintomas, do processo de proliferação e diferenciação dos quatro tipos de vírus desde o seu “surgimento”, por meio de um processo de revisão bibliográfica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva baseada em pesquisa de livros, artigos científicos em português e inglês e dissertações disponibilizados em bases de dados, como por exemplo o Scielo e Google Acadêmico, utilizando-se dos seguintes descritores: Alterações hematológicas e bioquímicas na dengue. Desse modo, foram avaliados os trabalhos acadêmicos publicados entre os anos 1992 à 2021, cujas temáticas encontradas estivessem relevantes ao tópico selecionado. Como critério de inclusão foi adotado as publicações cuja temática abordavam os resultados nos pacientes diagnósticos com dengue. Assim, foram descartados trabalhos de revisões literárias, manuscritos como texto completo indisponível e artigos que não traziam informações relacionadas às alterações hematológicas e bioquímicas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As alterações bioquímicas mais frequentes no dengue são da transaminase glutâmico oxalacética (AST) e a transaminase glutâmico pirúvica (ALT), por consequência desse dano hepático irá ocorrer a diminuição de alguns eletrólitos, como o Potássio, Cloretos e hipoalbuminemia. Os valores da ureia e creatinina se encontram aumentadas, principalmente, causadas pelas degradações proteicas e enzimáticas, que estão ocorrendo no fígado. (DA; ELANE; MACIEL, 2021)

As alterações hemostáticas envolvem as alterações vasculares, plaquetopenia e alterações no sistema coagulação. As plaquetas tendem a reduzir durante o curso da doença, sendo que valores abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ são mais frequentes na doença grave, havendo uma forte associação com hemorragia espontânea. (DA; ELANE; MACIEL, 2021)

As alterações mais frequentes no exame do hemograma são a elevação do hematócrito, leucopenia, linfocitose, presença de linfócitos ativados e trombocitopenia com valores abaixo de 100.000 plaquetas/ mm^3 . Também pode ocorrer neutrofilia com discreto desvio à esquerda. (DA; ELANE; MACIEL, 2021)

A elevação do hematócrito maior que 20% do valor basal, ocorre devido a hemoconcentração que é uma condição fisiopatológica da doença, que aumenta a permeabilidade capilar com extravasamento de plasma para o espaço extravascular, principalmente na dengue hemorrágica e no choque hemorrágico, que são marcadas pelas alterações circulatórias e perfusionais (hipotensão e choque de início hipovolêmico), derrames serosos (pleural e ascite) e disfunções orgânicas como hepatite, encefalite e miocardite. (DA; ELANE; MACIEL, 2021)

O vírus da dengue causa inibição significativa da hematopoese, gerando a redução no número de plaquetas. Acredita-se que essa redução esteja relacionada à ação de autoanticorpos de reatividade cruzada aos antígenos próprios incluindo anticorpos antiplaquetários. Portanto, anticorpos anti-NS1 de reação cruzada com plaquetas induzem a inibição da agregação plaquetária, neste contexto, sua redução possibilita a ocorrência de sangramentos, pelo fato de as plaquetas estarem diretamente ligadas com os processos de coagulação sanguínea. (DA; ELANE; MACIEL, 2021)

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que as alterações hematológicas mais frequentes observadas são: leucopenia, linfocitose, plaquetopenia, presença de linfócitos atípicos. As alterações bioquímicas detectadas foram: diminuição da concentração sanguínea e presença na urina de

albumina, alteração nas transaminases, aumento das concentrações de TGO e TGP no sangue. É indispensável a realização regular dos exames apresentados no presente trabalho para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes acometidos pela Dengue.

É de grande importância que a comunidade se mobilize a fim de que não haja propagação do vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN3 e DEN-4), sempre verificando criadouros, bebedouros e os demais locais em que haja de água retida, principalmente no período chuvoso.

Em caso de infecção, o paciente deve realizar a ingestão de líquidos e ter acompanhamento médico, juntamente com a realização de exames bioquímicos. É imprescindível para o acompanhamento médico e monitoramento do quadro clínico do paciente o acompanhamento dos marcadores hepáticos e o valor plaquetário, nos quais serão analisadas a possível presença de lesões hepáticas, como também, a probabilidade de hemorragia.

REFERÊNCIAS

CECÍLIA, A.; MELISSA, S. Achados clínicos e laboratoriais em pacientes com dengue associados à hepatopatia: uma revisão de literatura. **Asces.edu.br**, 2015. Acesso em: 16 nov. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. 1992. Disponível em: <<https://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000373/p0000373.asp>>. Acesso em: 16 nov. 2022.

LIN, C.; WAN, S. W.; CHENG, H. J.; LEI, H. Y.; LIN, Y. S. Autoimmune pathogenesis in dengue vírus infection. **Viral Immunol.**, v. 19, n. 2, p. 127-132, 2006. Acesso em: 16 nov. 2022.

LUNA, C. et al. **Hematological abnormalities in patients with dengue**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/41809970_Hematological_abnormalities_in_patients_with_dengue>. Acesso em: 18 nov. 2022.

MACIEL, I. J.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. *Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology*, Goiânia, v. 37, n. 2, p. 111–130, 2008. DOI: 10.5216/rpt.v37i2.4998. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/4998>. Acesso em: 22 nov. 2022.

MAROUN, S.L.C.; MARLIERE, R.C.C.; BARCELLUS, R.C.; BARBOSA, C.N.; RAMOS, J.R.M.; MOREIRA, M.E.L. Relato de caso: transmissão vertical de dengue. **J. Pediatr.**, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008. Acesso em: 14 nov. 2022.

Milani MR. Representações sociais da dengue: aproximações e afastamentos entre o discurso da comunidade e da mídia impressa. [tese] João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/6905/1/Arquivototal.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2022.

OISHI, K.; SAITO, M.; MAPUA, C.A.; NATIVIDAD, F.F. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. **J. Infect. Chemother.**, v. 13, n. 3, p. 125-133, 2007. Acesso em: 14 nov. 2022.

Pompeo CM. **Dengue: Caracterização clínica e variáveis associadas ao agravamento.** [dissertação] Campo Grande: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2016. Disponível em:<<https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/2786/1/Carolina%20Mariano%20Pompeo.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2022

RIEDEL, S. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick & Adelberg.** 28. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2022.

Silva C, Maciel EP. PERFIL DOS EXAMES LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DA DENGUE. **Anais do 22º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP.** 2021(22); 880- 889. Acesso em: 16 nov. 2022.

World Health Organization. Handbook for Clinical Management of Dengue. Geneve, WHO, 2012.