

**ACADEMIA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO**
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DENGUE

THAIÉLLY CRISTYNI SILVA SANTOS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

THAIÉLLY CRISTYNI SILVA SANTOS

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DENGUE

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

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

2023

Dedico essa conquista aos meus pais e irmã pelo incentivo, por me fazerem ter confiança nas minhas decisões e todo apoio emocional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter permitido que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização desse trabalho. Sem Ele nada seria possível. Aos meus pais, João e Rosimeire, e a minha irmã Thalyta que sempre me incentivaram nos estudos.

A todos da empresa Clínica Viver de Cidade Gaúcha-PR, na qual tenho orgulho em dizer que sou biomédica, e em especial a minha chefe Vera Lucia Geraldi da Silva, pelas permissões para sair do trabalho e frequentar as aulas, obrigada por sempre compartilhar sua experiência profissional.

A toda equipe da Academia de Ciência e Tecnologia, pelas aulas maravilhosas e as esfirras do café aos domingos.

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM DENGUE

RESUMO

O mosquito transmissor da dengue, proveniente do Egito, percorre pelo planeta desde o século XVI. Denominado como *Culex aegypti*, foi importado para o Novo Mundo por meio de navios que traficavam escravos. Em 1818, recebeu seu nome definitivo como *Aedes aegypti*, tendo seus primeiros relatos de dengue no Brasil no final do século XIX, em Curitiba (PR), e do início do século XX, em Niterói (RJ) sendo apenas um diagnóstico clínico. Somente em 1981 em Boa Vista (RR) ocorreu a primeira confirmação laboratorial de dengue. Considerando que a dengue ainda é um desafio contínuo no Brasil, essa dissertação tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca de definir e reconhecer a dengue, formas de diagnóstico, significâncias do hemograma e suas alterações, e tratamento em pacientes portadores do vírus. Pacientes infectados com o vírus da dengue apresentam principalmente leucopenia, plaquetopenia e linfocitose atípica. Conclui-se que o conhecimento dessas alterações hematológicas é de grande importância para identificar pacientes infectados com dengue e estar em alerta para aqueles que possuem risco na piora do quadro clínico, proporcionando uma melhor intervenção terapêutica e reduzindo o número de óbitos.

Palavras-chaves: *Aedes aegypti*, hemograma, leucopenia, diagnóstico.

HEMATOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH DENGUE

ABSTRACT

The mosquito that transmits dengue fever, which originated in Egypt, has been roaming the planet since the 16th century. Called *Culex aegypti*, it was imported to the New World via slave ships. In 1818, it received its definitive name as *Aedes aegypti*, with the first reports of dengue fever in Brazil at the end of the 19th century, in Curitiba (PR), and at the beginning of the 20th century, in Niterói (RJ), with only a clinical diagnosis. It was only in 1981, in Boa Vista (RR), that there was the first laboratory confirmation of dengue. Considering that dengue is still an ongoing challenge in Brazil, this dissertation aims to carry out a literature review on defining and considering dengue, forms of diagnosis, significance of the blood count and its alterations, and treatment in patients with the virus. Patients infected with the dengue virus mainly present with leukopenia, thrombocytopenia, and atypical lymphocytosis. It is concluded that knowledge of these hematological alterations is of great importance in identifying patients infected with dengue and being alert to those at risk of worsening their clinical condition, providing better therapeutic intervention and reducing the number of deaths.

Keywords: *Aedes aegypti*, blood count, leukopenia, diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

O mosquito *Aedes aegypti* é conhecido por todo Brasil desde 1986, sendo facilmente reconhecido pelas listras brancas nas patas. Teorias indicam que o *Aedes aegypti* surgiu na África e foi alastrado para a Ásia e continente americano por embarcações em virtude do tráfico de escravos que vieram realizar no Brasil. (O MOSQUITO, 2006)

Podemos encontrar três espécies de transmissão da doença: o *Aedes albopictus*, o *Aedes aegypti* e o *Aedes polynesiensis*. O vetor *Aedes aegypti* possui preferência por áreas urbanas, dentro das casas próximo ao homem e por isso está correlacionado por grande parte dos casos de transmissão de dengue ao comparado com as outras espécies. (BARROS, *et al.*, 2021)

O vírus da dengue não é prejudicial ao *Aedes aegyptie*, uma vez infectado, o mosquito se torna vetor permanente da infecção. Em alguns casos o vírus se multiplica no ovário e outros tecidos do sistema reprodutor do mosquito. Deste modo, parte dos filhotes de uma fêmea infectada já nasce com o vírus, que pode ser transmitido de forma hereditária através de várias gerações de mosquito. Diante disso, a dengue pode estar circulando entre os mosquitos de forma silenciosa, mesmo que não ocorra o registro de casos entre humanos. (O MOSQUITO, 2006)

Segundo Harapan *et al.*, (2020), a dengue é a doença viral mais importante transmitida por mosquitos para os humanos. Existem quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV-1 a DENV-4). A infecção por DENV pode acarretar em diversas manifestações clínicas, podendo ser de uma forma mais leve ou mais intensa, conhecida como a síndrome do choque da dengue (SCD). Os sintomas da dengue incluem: febre, náuseas, vômitos, erupção cutânea e dores, enquanto na SCD pode ocorrer sangramento grave e choque e, se não tratada, a mortalidade pode chegar a 20%. (VIRUSES, 2020)

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde, o Paraná foi o estado que mais registrou casos de dengue em 2022. O município de Joinville, localizado na região norte do estado de Santa Catarina, ficou entre as cidades com maiores registros de casos de dengue no Brasil, sendo identificados 21,3 mil casos. Além da dengue, também foram diagnosticadas outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*, como Chikungunya e Zika. Foram detectados 1,4 milhão de casos de dengue, 174,5 mil casos de chikungunya e 9,2 mil casos de zika por todo o País. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023)

Durante o período sazonal 2022/2023 no Paraná, a dengue foi registrada em 367 municípios, o que vale a 91,9% do estado. Foram 135.064 casos confirmados e 108 óbitos durante esse período (SECRETARIA DA SAÚDE, 2023)

Segundo Kularatne e Dalugama, (2022), a dengue é imprescindível para a saúde pública devido a sua potência em resultados letais de infecção grave. A dengue afeta significativamente regiões com climas tropicais e subtropicais em todo o mundo, especialmente em áreas urbanas e semiurbanas. O índice global de dengue tem tido um crescimento expressivo nos últimos anos e quase metade da população mundial esta agora em risco.

2 OBJETIVO

O intuito desse estudo é descrever brevemente as alterações presentes no hemograma de pacientes positivos para dengue, informando a comunidade laboratorial em como reconhecer tais características e beneficiando os pacientes para obterem um diagnóstico preciso.

3 METODOLOGIA

Para esse trabalho foram utilizados artigos publicados nas bases de dados: PubMed, Scielo, e também em plataformas digitais como a do Instituto Oswaldo Cruz, Secretaria da Saúde do Governo do Paraná, Academia de Ciências e Tecnologia, entre outras revistas de saúde encontradas pelo Google Acadêmico. Essa pesquisa ofertou dados sobre as alterações que podem ocorrer no hemograma afim de ressaltar sua importância e incentivar a realização desse exame, auxiliando na condução médica.

4 RESULTADO

Segundo Naoum e Naoum (2010), o hemograma foi introduzido em 1925, por meio do médico e farmacêutico alemão V. Schilling, sendo atualmente o exame mais frequente da rotina laboratorial. O hemograma fornece a contagem dos elementos do sangue, entre eles as células sanguíneas, leucócitos, hematócrito, concentração de hemoglobina e índices de hemácias. Acompanhado de dados clínicos, o hemograma permite conclusões diagnósticas e prognósticas de diversas patologias. (KIM, *et al.*, 2022)

Mesmo sendo inespecífico, o hemograma associado ao quadro clínico do paciente possui uma grande importância tanto no diagnóstico, bem como no acompanhamento da doença. Pacientes com dengue apresentam leucopenia (leucócitos inferiores a 4.000/mm³) acompanhada com atipia linfocitária e também plaquetopenia (plaquetas inferiores a 150.000/mm³). Em casos mais graves como na Febre Hemorrágica da Dengue (FHD) pode-se notar o aumento do hematócrito. (FARIA e BAZONI, 2016).

A leucopenia é a redução de glóbulos brancos no sangue, chamados de leucócitos. De maneira normal, em homens adultos as taxas globais de leucócitos estão entre 4.500 a 10.000 por milímetro cúbico de sangue. Contagens abaixo de 4.500 leucócitos são

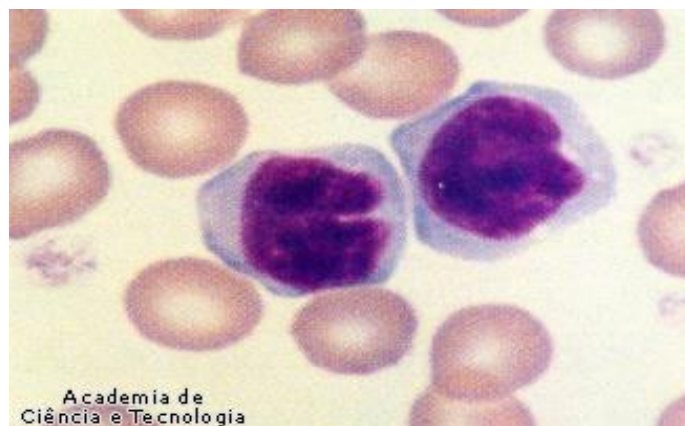
consideradas leucopenias. A leucopenia é uma manifestação hematológica ocasionada por alguma doença, indicando algum problema de saúde, ou também, podendo ser uma variação normal do próprio indivíduo. No caso da dengue, a leucopenia pode acarretar em febre, cansaço, sonolência, além de infecções. Observando e reconhecendo a diminuição de glóbulos brancos pelo hemograma, impõe-se investigar sua causa através de outros exames. É relevante ver qual dos tipos de leucócitos é o causador da leucopenia. (BARBOSA, *et al.*, 2018)

Segundo Dias, *et al.*, (2010), além da leucopenia pode ocorrer o aumento das transaminases (TGO e TGP) e alteração nas provas de coagulação como prolongamento do TP e TTPa e redução do fibrinogênio sérico.

A plaquetopenia é a baixa quantidade de plaquetas no sangue, também chamado de trombocitopenia. As plaquetas são fundamentais no processo de coagulação sanguínea, possuindo apenas 10 dias como tempo médio de vida o organismo se responsabiliza para renovar a produção de plaquetas pela medula óssea. Um adulto normal possui em média de 150 a 450 mil plaquetas por milímetro cúbico de sangue. Contagens abaixo da média pode causar certos sintomas específicos como: sangramentos superficiais na pele na forma de manchas avermelhadas, sangramentos prolongados de lesões causadas na pele, sangramento das gengivas ou nariz, sangramento abundante durante uma cirurgia, etc. Na maioria das vezes a trombocitopenia esta acompanhada de alguma enfermidade como leucemias, Aids e infecções, toda via, também pode estar associada a um efeito colateral gerado por medicamentos. No caso da dengue e outras doenças infecciosas, as plaquetas são destruídas e a trombocitopenia deve ser tratada de acordo com a causa e gravidade da doença. O tratamento deve ser realizado a partir da eliminação da causa do problema, isto é, tratar da infecção causada pelo vírus da dengue, substituir medicamentos que levaram a trombocitopenia ou ainda modificar a dieta. (BARBOSA, *et al.*, 2018)

Nas infecções virais, durante a avaliação morfológica dos linfócitos é comum constatar a presença de atipia linfocitária, significando um bom sinal de resistência imunológica. Os linfócitos atípicos (Figura 1), também chamados de linfócitos reativos são pleomórficos e apresentam-se com um aumento do volume citoplasmático, mais basofílicos e geralmente são maiores que os linfócitos típicos. Indivíduos saudáveis apresentam até 5% de linfócitos atípicos entre a contagem total de leucócitos. (NAOUM, 2010)

Figura 1 - Linfócitos Reativos



Fonte: Academia de Ciência e Tecnologia, 2010

A confirmação laboratorial pode ser feita diretamente pela detecção de componentes virais no sangue ou indiretamente por medidas sorológicas; A escolha do teste depende do dia da doença. (KULARATNE, *et al.*, 2022)

O diagnóstico da dengue baseado apenas nos sintomas clínicos não é confiável devido a manifestação de sintomas inespecíficos. Dispositivos para diagnóstico estão disponíveis, sendo mais específicos, sensíveis e adequados para determinada fase da doença. Durante a infecção precoce (<5 dias), a dengue pode ser identificada por isolamento viral, detecção de RNA ou detecção de antígenos como NS1. Após este período (>5 dias após a infecção), RNA e antígenos DENV pode não ser mais detectável pois a quantidade viral diminui e as respostas de anticorpos são aumentadas. A detecção de anticorpos específicos usando métodos sorológicos para detectar IgM ou IgG é apropriada para esse estágio da doença. O antígeno NS1 pode ser detectado em alguns pacientes por vários dias após o declínio ou cessação da febre. (VIRUSES, 2020).

Em março de 2023, a ANVISA aprovou o registro de uma nova vacina para dengue no Brasil, a Qdenga, da empresa Takeda Pharma Ltda., e sua composição é formada por quatro diferentes sorotipos do vírus, garantindo assim uma proteção abrangente contra a dengue. A vacina é recomendada para população acima de quatro anos até 60 anos de idade e possui um esquema de duas doses com o intervalo de três meses entre as aplicações, sendo disponível apenas para compra em rede privada. No que diz respeito à efetividade para todos os sorotipos combinados entre indivíduos sem infecção anterior pelo vírus da dengue (soronegativos) foi de 66,2% (IC95%: 49,1% a 77,5%). Já para os indivíduos que tiveram infecção anterior pelo vírus dengue (soropositivos), o índice registrado foi de 76,1%. (IC95%: 68,5% a 81,9%) (ANVISA, 2023).

A dengue não possui soluções específicas ou remédios curativos disponíveis, desse modo, o atual tratamento busca evitar complicações e agravamento dos sintomas. Em casos de dengue mais leve a fluidoterapia é um dos meios utilizados para melhorar a recuperação do paciente, e que normalmente é suficiente. Já em casos de dengue grave, a fluidoterapia intravenosa deve ser realizada para prevenção de choque. (VIRUSES, 2020)

Em casos de dengue leve apresentando sintomas, o ministério da saúde possui algumas recomendações:

Repouso relativo enquanto durar a febre; estímulo à ingestão de líquidos; administração de paracetamol ou dipirona em caso de dor ou febre; não administração de ácido acetilsalicílico; recomendação ao paciente para que retorne imediatamente ao serviço de saúde, em caso de sinais de alarme. (MINISTÉRIO DA SAUDE)

5 CONCLUSÃO

A dengue foi considerada uma doença de alta relevância pública em escala global. A presença de trombocitopenia, leucopenia e linfocitose atípica podem predizer a identificação do vírus da dengue. Em vista disso, a análise do hemograma pode ser usada para complementar o diagnóstico da dengue e acompanhar a evolução e melhora da doença. Dentro dos exames laboratoriais, a pesquisa do antígeno NS1 para casos recentes e de anticorpos IgM/IgG para infecções tardias, são confirmatórios para o diagnóstico da doença. O hemograma não exclui a importância do NS1 e testes sorológicos, porém sua interpretação é válida para “fechar” o diagnóstico da dengue.

REFERÊNCIAS:

O MOSQUITO: A trajetória do *Aedes aegypti*: uma história anterior à dengue. 28/09/2022. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 25 jan. 2006. Disponível em: <https://www.ioc.fiocruz.br/noticias/o-mosquito>. Acesso em: 28 maio 2023.

Barros AJ, Laudares S, Romão EM, Freitas AA, Dias DA, Viegas G. Uma revisão sobre o vírus da dengue e seus vetores. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento* 2021; 10: e289101018733. DOI: 10.33448/rsd-v10i10.18733. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18733>. Acesso em: 02 fev. 2023.

Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses* 2020; 30: 12 (8):829. DOI: 10.3390/v12080829. PMID: 32751561; PMCID: PMC7472303.

Paraná foi o estado com maior registro de dengue e chikungunya da região Sul em 2022. Ministério da Saúde, 20 jan. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias-para-os-estados/parana/2023/janeiro/parana-foi-o-estado-com-maior-registro-de-dengue-e-chikungunya-da-regiao-sul-em-2022>. Acesso em: 25 jun. 2023.

Período epidemiológico 2022/2023 da dengue termina com 135 mil casos e 108 mortes. Secretaria da Saúde Governo do Paraná 2023. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Noticia/Periodo-epidemiologico-20222023-da-dengue-termina-com-135-mil-casos-e-108-mortes>. Acesso em 10 ago. 2023

Kularatne SA, Dalugama C. Infecção por dengue: importância global, imunopatologia e manejo. *Clin Med (Lond)* 2022; 22(1):9-13. DOI: 10.7861/2021-0791. PMID: 35078789; PMCID: PMC8813012.

Naoum PC, Naoum FA. Interpretação laboratorial do hemograma. *Ciência News*, 2010; 1-11.

Kim SY, Kim HK. Obtaining Reliable CBC Results in Clinical Laboratories. *Annals of Laboratory Medicine* 2022; 42(5): 505-506.

FARIA RJ, BAZONI PS. Alterações no hemograma de pacientes com dengue no Município de São José do Calçado, ES, Brasil. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 2016; 28(4):241-246. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1796>>. Acesso em: 10 fev. 2023.

Barbosa BFS, Caldeira-Júnior AM. Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da dengue. *Rev. Cient. Sena Aires*. 2018; 7(3): 171-81.

DIAS LBA, ALMEIDA SCL, HAES TM, MOTA L, RORIZ-FILHO JS. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Medicina, Ribeirão Preto* 2010; 43(2): 143-152.

NAOUM PC. O hemograma nas infecções. *Ciências News*, 2010; 1-4. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/index.php/publicacoes/artigos-cientificos/>. Acesso em 27 out. 2023.

Academia de Ciência e Tecnologia, 2010. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/index.php/ciencia/atlas-hematologico/atlas-hematologico-leucocitos/>. Acesso em 01 jul. 2023.

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Anvisa aprova nova vacina contra a dengue, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>. Acesso em 15/05/23.

Ministério da Saúde. Dengue. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acesso em 31 agos. 2023.