

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Instituto de Ciências Biológicas**  
**Departamento de Microbiologia**

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM UM  
MODELO EXPERIMENTAL DE DENGUE HEMORRÁGICA.**

Lívia Duarte Tavares

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup>: Danielle da Glória de Souza

**Belo Horizonte**

**2011**

**Livia Duarte Tavares**

**CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM UM  
MODELO EXPERIMENTAL DE DENGUE HEMORRÁGICA**

Dissertação apresentada ao Programa de pós graduação em Fisiologia e Farmacologia do instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do grau de mestre em farmacologia.

**Orientadora:**

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>: Danielle da Glória de Souza**

**Belo Horizonte**

**2011**

## RESUMO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquito, causada por um dos quatro sorotipos do *dengue virus* (DENV-1-4), sendo considerada um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A patogênese da dengue permanece pouco compreendida e envolve uma complexa interação de fatores virais e do hospedeiro. Não existem, até o momento, drogas antivirais para tratar a doença, e não há nenhuma vacina disponível para preveni-la. Nesse sentido, o nosso grupo desenvolveu recentemente um modelo animal de infecção pelo DENV, que se assemelha a forma grave da doença em humanos. Alguns sinais primários de dengue grave observados foram: hemorragia, aumento da permeabilidade vascular e choque hipovolêmico, sugerindo defeitos na hemostasia. A hemostasia é mantida pelo equilíbrio entre ativação da coagulação e fibrinólise. Alterações neste sistema envolvem principalmente três fatores: disfunções vasculares, trombocitopenia e defeitos múltiplos no sistema de coagulação e fibrinólise. O presente estudo avaliou se distúrbios nesses sistemas após a infecção primária pelo DENV em camundongos. Camundongos WT (C57BL / 6) foram infectados com 10 LD<sub>50</sub> do DENV3, por via intraperitoneal (ip), e após 3, 5 ou 7 dias de infecção, foram realizadas as análises. No dia 7 após a infecção, os camundongos apresentaram importantes alterações hematológicas, avaliada pela ocorrência de plaquetopenia, disfunção plaquetária, hemoconcentração, tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e tempo de protrombina (PT) prolongados em comparação com camundongos infectados em períodos anteriores ou camundongos não infectados. Além disso, a coagulação foi avaliada pela tromboelastografia do sangue, que mostrou a formação de coágulos menores e mais fracos após 7 dias de infecção (representada pela redução da amplitude máxima e valores de R). Assim, coagulopatia foi observada em nosso modelo experimental de dengue e mostrou direta associação com a gravidade da doença. Estes dados corroboram com outros achados na literatura, inclusive em casos de infecção de humanos, o que permite estudar de forma mais ampla o impacto das mudanças nesse sistema na proteção ou exacerbação da doença. Sendo assim, este estudo aponta para novos alvos terapêuticos potenciais no tratamento da doença grave da dengue.

Palavras chave: Dengue, coagulação, síndrome da coagulação intravascular disseminada (CIVD).

## **ABSTRACT**

Dengue is a mosquito borne viral disease caused by one of the four dengue virus serotypes (DENV-1–4) and has become a major international public health concern. Treatment of dengue fever and of the severe forms of dengue infection (DHF or DSS) is supportive and until this moment, there are no approved vaccines or antiviral drugs for DENV infection. The pathogenesis of DENV remains poorly understood and involves a complex interplay of viral and host factors. Our group has recently developed murine models of DENV infection which resemble the severe dengue human disease. The primary signs of severe dengue include hemorrhage, increase in vascular permeability and hypovolemic shock, suggesting the occurrence of defects in hemostasis. Hemostasis is maintained by the balance between the activation of coagulation and fibrinolysis. Changes in this system involve mainly three factors: vascular alterations, thrombocytopenia and multiple defects in the coagulation-fibrinolysis system. The present study has evaluated whether there is disturbs of these systems after primary DENV infection in mice. WT (C57BL/6) mice were infected with 10 LD<sub>50</sub> of DENV-3, by ip Route, and after 3, 5 or 7 days of infection the analysis were performed. On day 7 after infection, mice presented important hematological alterations, as assessed by the occurrence of thrombocytopenia, platelet dysfunction, hemoconcentration, prolonged partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time (PT) in comparison with mice infected in previous periods or non-infected mice. In addition, coagulation was measured by whole blood thromboelastography and showed smaller and weaker clot formation after 7 days of infection (represented by reduction of maximum amplitude and R values). So, coagulopathy was found in our experimental model of dengue and showed good association with disease severity. These data corroborate with other findings in literature, including in human infection cases, and allow broader investigations of the impact of changes in this system in the protection or exacerbation the disease. As well, this study signalizes to novel therapeutic targets for severe dengue disease.

**Keywords:** Dengue, coagulation syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC).