

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

FREQUÊNCIA DE LEUCOPENIA E PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO DE DENGUE

FABIANE DEGASPERI

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA E BANCO DE SANGUE

2011

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, que possuem uma fita única de RNA como material genético. São conhecidos quatro sorotipos distintos do vírus da dengue, denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4.

Os vírus da dengue são transmitidos ao homem susceptível por meio da picada da fêmea contaminada do mosquito *Aedes aegypti*, que necessita de sangue humano (aporte protéico) para a oviposição e se infecta após picar indivíduos virêmicos, determinando, desta forma, o ciclo de transmissão. O período de incubação no mosquito dura em média sete a 11 dias e no homem, cinco a seis dias. Após contaminado, o mosquito passa a transmitir o vírus por toda a sua vida (em média oito semanas); no homem, ao invés, o período de transmissão do vírus inicia no dia anterior ao início da febre e vai até o sexto dia da doença (fase de viremia). Outra forma importante de transmissão que ocorre entre os mosquitos é a transovariana, onde a fêmea transmite o vírus diretamente para a prole.

Após a inoculação do vírus através da picada, este faz sua primeira replicação em linfonodos e células dendríticas locais, para, depois, disseminar-se por todo o organismo, livre no plasma ou dentro de células fagocitárias (monócitos/macrófagos), as quais são importantes sítios de replicação viral. A infecção primária estimula a produção de anticorpos IgM que são detectáveis, em média, a partir do quarto dia após o início dos sintomas e o serão por alguns meses; já as IgG, que também começam a ser detectadas em média a partir do quarto dia após o início dos sintomas, mantêm-se detectáveis por vários anos e conferem imunidade contra o sorotipo infectante por toda a vida (estes anticorpos também conferem imunidade contra os outros sorotipos do vírus, porém com duração de alguns meses).

Clinicamente a infecção pode ser: assintomática, febre indiferenciada (síndrome viral), “Dengue Clássica” (Síndrome da Febre do Dengue) e “Dengue Hemorrágica”; a doença geralmente é benigna com resolução, em média, em sete dias, mas os casos graves de febre hemorrágica da dengue e síndrome de choque (DHF/DSS) podem culminar em falência hemodinâmica e óbito. Na

Dengue Clássica, a sintomatologia geral de febre e mal-estar está relacionada à presença, em níveis elevados, de citocinas séricas como TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN $\gamma$ , etc. As mialgias relacionam-se, em parte, à replicação viral no próprio tecido muscular, inclusive no oculomotor, produzindo a característica cefaléia retrorbitária. Outros sintomas que podem estar presentes são: exantema extenso com prurido, vômitos, anorexia e fenômenos hemorrágicos discretos (epistaxe, gengivorragias, petéquias).

O diagnóstico da dengue é realizado com base em dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Os exames de laboratório podem ser inespecíficos (hemograma, coagulograma, provas de função hepática entre outras dosagens bioquímicas) ou específicos (isolamento viral ou pesquisa de anticorpos IgM). Os achados hematológicos incluem leucopenia (que é a anormalidade mais comumente observada), contagem de plaquetas normal ou diminuída (podendo chegar a valores muito baixos nos casos de DHF/DSS), neutropenia com presença de linfócitos atípicos, aumento do hematócrito em  $\geq 20\%$  do nível habitual do paciente (mais frequente na DHF/DSS). Outras anormalidades observadas, principalmente nos casos mais graves, são: prova de laço positiva; elevação das transaminases, uréia e creatinina; hiponatremia; hipoproteinemia; redução da fração C3 do complemento; e nos casos com CIVD (Coagulação Intravascular Disseminada), reduzem-se os fatores V, VII, IX e X e prolongam-se o TP e TTPa. As possíveis causas da leucopenia e plaquetopenia são: depressão medular durante a fase aguda da infecção (relacionada a altos níveis de citocinas macrofágicas), infecção direta do megacariócito, destruição plaquetária mediada por anticorpos (reação cruzada dos anticorpos contra a proteína não-estrutural do vírus – NS1). A neutropenia pode ser consequente também à maior aderência dos neutrófilos às células endoteliais lesadas. Tanto os leucócitos como as plaquetas alcançam os níveis mais baixos por volta do quinto ao sétimo dia após o aparecimento da febre.

A dengue é hoje a mais importante virose transmitida por artrópodes que afeta o homem, constituindo um sério problema de saúde pública em países tropicais de todo o mundo. Segundo estimativas da OMS, cerca de 100 milhões de casos ocorrem anualmente em mais de 100 países; desses, 550 mil necessitam de hospitalização e 20 mil morrem em decorrência da dengue. Nos últimos 20 anos o Brasil viveu quatro grandes epidemias: em 1998 (relacionada

ao DEN-1), em 2002 (DEN-3), em 2008 (DEN-2) e em 2010 (DEN-1). De acordo com dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, no período de janeiro a março/2011 foram notificados 254.734 casos de dengue no país (uma redução de 43% em relação ao mesmo período de 2010). O estado do Paraná notificou, nesse mesmo período, 27.217 casos (11% do total de todo o Brasil). A cidade de Medianeira (PR) notificou 1.211 casos no período de janeiro a maio/2010 (período ao qual o estudo retrospectivo deste trabalho está relacionado), sendo 1.205 casos de Dengue Clássica e cinco de Febre Hemorrágica do Dengue; notificou, ainda, dois óbitos em decorrência da doença. Cerca de 70% dos casos de dengue ocorrem de janeiro a maio, mas o Brasil tem condições climáticas favoráveis ao mosquito transmissor durante todo o ano.

## OBJETIVO

O objetivo desse trabalho foi avaliar a frequência de leucopenia e plaquetopenia nos hemogramas de pacientes com diagnóstico de dengue, atendidos no Laboratório Unimed de Medianeira (PR), no período de janeiro a maio de 2010.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo onde foram avaliadas as contagens de leucócitos e plaquetas de 211 pacientes, com diagnóstico confirmado de dengue através da pesquisa positiva para anticorpos da classe IgM, que foram encaminhados ao Laboratório Unimed de Medianeira (PR), no período de janeiro a maio de 2010, com solicitação médica de hemograma e pesquisa de anticorpos (IgM) contra o vírus porque apresentavam quadro clínico sugestivo da doença. Os hemogramas foram realizados por método automático com o analisador Cell-Dyn 3000 (Abbott®) e as alterações quantitativas e morfológicas dos mesmos foram confirmadas por método convencional de hematoscopia. Foi considerada como leucopenia contagem de leucócitos inferior a  $4.500/\text{mm}^3$  e como plaquetopenia contagem de plaquetas inferior a  $140.000/\text{mm}^3$ . A sorologia para dengue foi realizada por método imunocromatográfico qualitativo (método rápido para pesquisa de anticorpos

IgM e IgG) onde as amostras foram pipetadas de forma manual e a leitura foi visual (não foi empregado equipamento de automação).

Os dados da leucometria e da contagem de plaquetas, bem como a idade e o sexo dos pacientes, foram obtidos do SIL (Sistema de Informática Laboratorial) e correspondem ao período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de maio de 2010. A análise desses dados foi realizada através do programa de estatística descritiva Estat D+.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população analisada com esse estudo foi de 211 pacientes, com predomínio de indivíduos do sexo feminino (59%). A idade variou de um a 87 anos (média de 37,9), com 70% dos indivíduos na faixa etária entre 21 e 61 anos.

Dos 211 hemogramas avaliados, 67,8% (143/211) apresentaram número de leucócitos inferior a 4.500/mm<sup>3</sup> (caracterizando a leucopenia). A contagem mínima verificada foi de 1.100/mm<sup>3</sup> e a máxima de 16.400/mm<sup>3</sup> (média de 4.202 leucócitos/mm<sup>3</sup>) (tabela 1).

Número de leucócitos/mm <sup>3</sup>	Frequência	Porcentagem (%)
1.100 - 2.800	49	23
2.800 - 4.500	94	45
4.500 - 6.200	39	18
6.200 - 7.900	15	07
7.900 - 9.600	07	03
9.600 - 11.300	02	01
11.300 - 13.000	03	01
13.000 - 14.700	01	00
14.700 - 16.400	01	00

Tabela 1- Frequência em classes da contagem de leucócitos.

Do total de pacientes, 43,1% (91/211) apresentaram número de plaquetas inferior a 140.000/mm<sup>3</sup> (caracterizando a plaquetopenia). A contagem mínima verificada foi de 10.000/mm<sup>3</sup> e a máxima foi de 404.000/mm<sup>3</sup> (média de 155.379 plaquetas/mm<sup>3</sup>) (tabela 2).

Número de plaquetas/mm <sup>3</sup>	Frequência	Porcentagem (%)
10.000 F 60.000	24	11
60.000 F 110.000	42	20
110.000 F 160.000	53	25
160.000 F 210.000	52	25
210.000 F 260.000	15	07
260.000 F 310.000	13	06
310.000 F 360.000	05	02
360.000 F 410.000	07	03

Tabela 2 – Frequência em classes da contagem de plaquetas.

Ainda de acordo com os dados obtidos, 32,7% (69/211) dos pacientes apresentaram somente leucopenia; 7,1% (15/211) apresentaram somente plaquetopenia; e 35,1% (74/211) apresentaram ambas as alterações, confirmando a literatura que pontua a leucopenia como o achado hematológico mais comum na dengue.

Foi observada alta frequência de leucopenia (67,8%) e de plaquetopenia (43,1%) nesse estudo. Resultados similares foram encontrados por Oliveira e cols<sup>2</sup> em Campo Grande-MS (2009), que relataram 69,8% de leucopenia e 68,5% de plaquetopenia; e também por Wichmann e cols<sup>3</sup> em um estudo realizado no “Instituto Berlim de Medicina Tropical” (Alemanha), que apontou 53,2% de leucopenia, 48,9% de plaquetopenia e 40,4% de ambas as alterações. Os resultados desse estudo diferem, porém, dos encontrados por Barros e cols<sup>1</sup> no Pará (2008), que foram: 25,2% de leucopenia, 24,3% de plaquetopenia e 13,3% de ambas.

## CONCLUSÃO

Os pacientes com diagnóstico de dengue, avaliados nesse estudo, apresentaram leucopenia na frequência de 67,8% e plaquetopenia na frequência de 43,1%.

## RESUMO

A dengue é uma doença que afeta milhares de pessoas em todo o mundo, constituindo um grave problema de saúde pública nos países tropicais.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a frequência de leucopenia e plaquetopenia em pacientes com diagnóstico de dengue, visto que o hemograma é considerado o exame inespecífico mais importante na caracterização da doença. Tratou-se de um trabalho retrospectivo que analisou o número de leucócitos e de plaquetas em 211 pacientes atendidos, entre janeiro e maio de 2010, no Laboratório Unimed de Medianeira (PR). Os pacientes foram encaminhados ao laboratório com suspeita clínica da doença e com solicitação de hemograma e sorologia para dengue. Todos os pacientes desse estudo apresentavam anticorpos IgM contra o vírus. Os resultados demonstraram uma frequência de 67,8% de leucopenia e 43,1% de plaquetopenia, concordando com dados da literatura que apontam essas alterações hematológicas como sendo comuns na dengue.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barros LPS, Igawa SES, Jocundo AY, Brito Júnior LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 30:363-66, 2008.
2. Oliveira ECL, Pontes ERJC, Cunha RV, Fróes IB, Nascimento D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(6):682-85, 2009.
3. Wichmann O, Stark K, Shu PY, Niedrig M, Frank C, Huang JH, *et al.* Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. *BMC Infect Diseases* 6:120-7, 2006.
4. Ayyub M, Khazindar AM, Lubbad EH, Barlas S, Alfi AY, Al-Ukayli S. Characteristics of dengue fever in a large public hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Journal Ayub Medical College* 18:9-13, 2006.
5. Torres EM. Dengue. *Estudos Avançados* 22:33-52, 2008.
6. Ministério da Saúde, Balanço Dengue, janeiro a março/2011.  
Disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe\\_dengue\\_2011\\_janeiro\\_e\\_marco\\_13\\_04.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_janeiro_e_marco_13_04.pdf)

7. Secretaria Municipal de Saúde de Medianeira, Setor de Vigilância em Saúde, Notificação/Investigação Dengue – Sinam NET, 2010.
8. Veronesi, Tratado de Infectologia, 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005, p. 343-56.
9. Lopes, Antonio Carlos e Grotto, Helena Zerlotti Wolf. Série Clínica Médica Ciência e Arte: Interpretação Clínica do Hemograma. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, p. 63-78.
10. Sociedade Paranaense de Pediatria, Comitê de Infectologia, Produção Científica. Disponível em:  
<http://www.spp.org.br/dengue.asp>