

Academia de Ciência e Tecnologia

ANÁLISE DA CONTAGEM DE PLAQUETAS NO DIAGNÓSTICO DA DENGUE

Fabiana dos Santos Siqueira

fassi@hotmai.com

Resumo

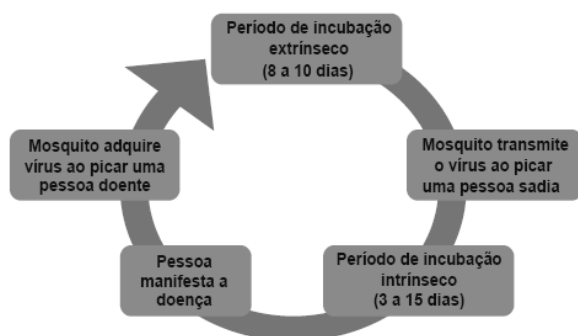
A dengue é uma doença infecciosa que tem como agente etiológico um arbovírus da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, com 4 tipos conhecidos- DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4. Depois da Malária é a 2ª mais importante doença tropical do mundo e um dos mais graves problemas de saúde pública. A cada ano novas cidades e regiões passam por epidemia, com números crescentes de casos de febre hemorrágica. No Brasil, a Secretaria de Vigilância em Saúde registrou nos 4 primeiros meses de 2012 um total de 286.011 casos de dengue, número que inclui a cidade de Guaratinguetá/SP, com 2.357 notificações no primeiro trimestre do ano. Entre as alterações hematológicas ocorridas nos indivíduos infectados pelo vírus está a trombocitopenia- diminuição da contagem de plaquetas, que embora seja um exame inespecífico para a conclusão diagnóstica, auxilia no direcionamento e conduta clínica a ser adotada no tratamento. Diante desse panorama este estudo relata o resultado da contagem de plaquetas associado à sorologia positiva para dengue por meio da análise dos resultados de 100 dos 240 pacientes atendidos na unidade 24 horas do Laboratório Médico Vital Brasil S/A, em Guaratinguetá/SP, no período de janeiro a março de 2012.

Palavras- chave: Dengue; contagem de plaquetas; trombocitopenia.

Introdução

A dengue é uma doença infecciosa que tem como agente etiológico um arbovírus (vírus transmitido por artrópodes) da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, com 4 tipos conhecidos- DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4¹³. Sabe-se que são os mosquitos *Aedes aegypti* seu principal vetor, inoculando-o no homem sadio por meio da picada da fêmea hematófaga. Após a incubação esse indivíduo passa a ser fonte transmissora para os vetores, podendo transmiti-lo a outros mosquitos a partir do início dos sintomas até o 5º ou 6º dia da doença. Já o mosquito, após infectado transmitirá o vírus por toda sua vida ¹⁰.

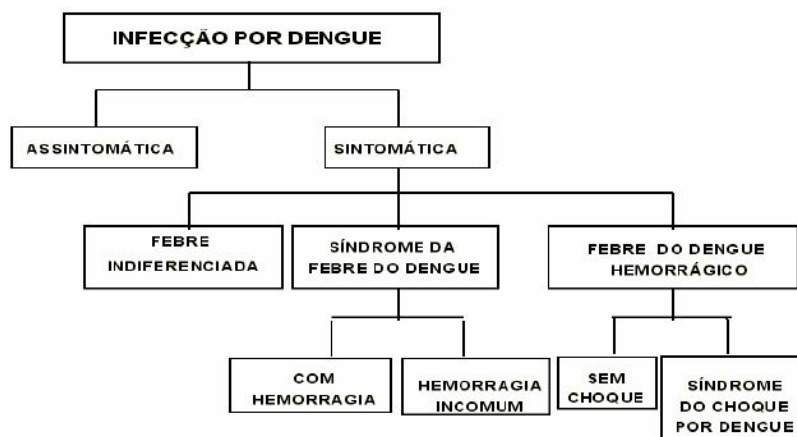
Figura 1 – Ciclo de reprodução do vírus



Fonte: Linha Guia de Atenção à saúde- Dengue – Belo Horizonte- MG- Mar 2009 1ª Ed.

Por ser uma doença de amplo espectro clínico, a dengue pode manifestar-se de forma assintomática ou sintomática. Infecções sintomáticas variam desde quadros febris indiferenciados, febre da dengue, febre hemorrágica da dengue até o choque, que pode ocasionar o óbito .⁶

Figura 2



Fonte: Programa Nacional de Controle de dengue- Dengue : Aspectos Clínicos- Secretaria de Estado de Saúde RS- Ago 2007.

Classicamente a doença se manifesta por meio de sintomas como febre de início abrupto, em torno de 39 a 40°C, associada à cefaléia, adinamia, mialgias, artralguas e dor retroorbitária. Cerca de 50% dos casos também apresentam exantemas, em geral do tipo maculo- papular atingindo várias regiões do corpo, podendo ser de outras formas, com ou sem prurido. É comum cursarem com o final da doença⁶.

Tabela 1-Aspectos clínicos das principais formas de infecção por dengue.

Infecções Assintomáticas	Este caso confunde-se muito com outras infecções que apresentam febre de curta duração, tais como faringite, rinite, tosse branda, erupção máculo-papular.
Dengue clássico	Febre de início súbito, cefaléia, dor retroorbital, mialgias, artralguas, astenia, prostração, manifestações gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarréias, linfadenomegalias, exantema maculo- papular, manifestações hemorrágicas, principalmente gengivorragia e petéquias.
Febre hemorrágica da dengue	Caracteriza-se por febre alta, fenômenos hemorrágicos como petéquias, hematomas e sangramentos nos locais de punção venosa, hepatomegalia, insuficiência circulatória. Em alguns casos, a fase febril pode vir acompanhada de suores profusos e mudanças na pulsação e pressão sanguínea, além de extremidades frias e pele congestionada, o que pode significar o prenúncio do choque.
Síndrome do Choque da Dengue	Febre, mal-estar, vômitos, cefaléia, anorexia, pele fria, manchada e congestionada, pulso rápido, cianose perioral, dor abdominal frequentemente referida antes do início do choque que, se profundo, torna a pressão sanguínea e o pulso imperceptíveis.

Fonte: Dengue – Cadernos de Informação Científica – Quaglia Laboratório- São José dos Campos/SP Ano5 nº6; 2010

Os vírus do tipo *Flavivirus* são envelopados e constituídos por RNA de fita simples com cerca de 11.000 bases. Após picar uma pessoa contaminada, o patógeno presente na circulação é ingerido pelo artrópode e se multiplica no intestino delgado, podendo após algum tempo ser encontrado no ovário, sistema nervoso e glândulas salivares, sendo este último sítio um possível local de transmissão aos seres humanos numa próxima alimentação do mosquito³.

No hospedeiro a multiplicação viral ocorre em linfonodos, células musculares e nos fibroblastos. Após a replicação passam a circular pelo plasma ou são atraídos por células apresentadoras de antígenos como os monócitos e macrófagos⁷.

A gravidade da doença está muito relacionada ao sorotipo infectante.

DEN-1: Agressões leves ao fígado.

DEN-2: Agressivo ao fígado, podendo alterar discretamente os exames de coagulação e provocar hemorragia leve.

DEN-3: Muito agressivo ao fígado, caracteriza –se por alterações elevadas nos testes de coagulação, além de hemorragia importante.

DEN-4: Poucos dados sobre o grau de agressão ¹³.

A infecção ocorre com a introdução de um dos sorotipos no organismo e o reconhecimento por células apresentadoras de antígenos - monócitos e macrófagos do sangue ¹⁴. Estes são induzidos a produzir citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α (fator de necrose tumoral- α) e o interferon gama (INF- γ), além de interleucinas ⁹. Feito o reconhecimento inicia-se a resposta imunológica com ativação de linfócitos TCD4 seguidos de TCD8 e a liberação de mediadores químicos ¹⁴. O resultado desse processo pode ser uma resposta protetora e levar à cura, ou patogênica, com expressão excessiva de substâncias que aumentam a permeabilidade vascular ocorrendo extravasamento de plasma para o espaço extravascular causando hemoconcentração e o choque ¹⁴. Alguns autores atribuem a gravidade da doença à excessiva produção de citocinas ⁷.

Na resposta primária ocorre produção de imunoglobulinas do tipo IgM até o 10º dia da infecção aproximadamente, seguida de IgG, produzida até o 15º dia e continuando na memória imunológica do indivíduo por longos anos, conferindo imunidade ao sorotipo específico. Na resposta secundária a reação imunológica conduz ao agravamento da doença e observa-se precocemente o aparecimento de IgG ao mesmo tempo ou até antes de IgM ⁷.

A infecção viral induz à apoptose dos linfócitos T nos primeiros dias da infecção e de acordo com a intensidade favorece o desaparecimento do vírus; se em grande quantidade diminui a competência imunológica do indivíduo e provoca danos em outras células teciduais como hepatócitos, células miocárdicas, entre outras ¹⁴.

O diagnóstico laboratorial de dengue consiste de exames específicos e inespecíficos- sorologia para detecção de anticorpos e hemograma, prova do laço, provas de função hepática⁵, testes de coagulação, uréia, creatinina, dosagem de complemento C3¹³, respectivamente.

No hemograma observamos alterações significativas na série branca – leucopenia moderada/ acentuada, acompanhada de neutropenia e linfocitose com presença de linfócitos reativos ⁶. Além disso é comum encontrar diminuição moderada à acentuada da contagem de plaquetas ¹³. As provas de função hepática mais comumente realizadas são as transaminases AST e ALT com a primeira sempre em níveis maiores do que a segunda⁶. Dosagens séricas de uréia e creatinina em geral apresentam-se aumentadas assim como os testes de coagulação, já o complemento C3 aparece diminuído¹³.

Apesar de inespecífica, a prova do laço é preconizada pelo Ministério da Saúde nos casos de suspeita de dengue e pode ter resultado positivo ou negativo. Resultados positivos não se associam necessariamente às formas hemorrágicas da doença, porém são considerados um sinal de alerta e auxiliam na prática clínica como um elemento de triagem, indicando ao médico a necessidade de maior atenção clínico- laboratorial com o paciente ⁶.

Por serem mais rápidos e práticos os testes sorológicos mais realizados são do tipo ELISA IgG/IgM- teste rápido baseado em detecção qualitativa e diferencial de anticorpos IgG e IgM, apresentando positividade para IgM por volta do 6º dia do início dos sintomas perdurando até por volta do 10º dia e desaparecendo em torno do 7º dia. Já IgG positiva após 1 ou 2 dias após IgM, ou seja, entre o 8º e o 14º dias, podendo manter-se detectável pelo resto da vida, conferindo imunidade ao sorotipo específico ⁷.

Um dos achados hematológicos frequentes na dengue é a trombocitopenia que também ocorre por um mecanismo imuno- mediado e caracteriza-se pela diminuição da contagem de plaquetas no sangue periférico - $<100.000/\text{mm}^3$ ⁸. Originárias dos megacariócitos as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos com elevada atividade bioquímica e vida média de 7 a 10 dias. Possuem funções de adesão, agregação, secreção e atividade pró- coagulante na realização da hemostasia primária¹².

Em geral as trombocitopenias causadas por infecções virais são secundárias ocorrendo devido à fagocitose plaquetária mediada pelo aumento da concentração de fator estimulante de colônias de macrófagos. Como se sabe, nas formas mais graves a dengue atinge os hepatócitos e condições que levem à redução da atividade de síntese hepática poderão acarretar quadros hemorrágicos e consequente diminuição do número de plaquetas ¹².

Depois da Malária a dengue é a 2ª mais importante doença tropical do mundo. É cada vez maior o número de pessoas acometidas e a cada ano novas cidades e regiões passam por epidemia com números crescentes de casos de febre hemorrágica¹. São vários os fatores que facilitam a disseminação do vetor, entre eles regiões de baixa altitude e temperaturas acima de 20 °C, locais úmidos, água parada ¹³, presença de indivíduos susceptíveis e o deslocamento da população, além das condições sócio-econômicas precárias causadas pelo crescimento populacional urbano sem estrutura e planejamento e a falta de medidas para o adequado controle do vetor, colocando a dengue em destaque entre os mais graves problemas de saúde pública².

Se compararmos os dados dos primeiros registros de epidemia de dengue ocorridos no Brasil, por volta do início dos anos 80, aos números alarmantes de hoje, é notável o crescimento da doença. Segundo informações do Ministério da Saúde, a Secretaria de Vigilância em Saúde registrou nos 4 primeiros meses do ano de 2012 um total de 286.011 casos de dengue. Dentre as regiões acometidas, o sudeste aparece com 119.396 casos ⁴ e entre as cidades com maior número de casos está Guaratinguetá/SP, com 2.357 casos no período.

Tabela 2- Distribuição dos casos de dengue autóctones segundo o município provável de infecção e casos importados de outros estados segundo o município de residência no Estado de São Paulo – ano 2012

Cidade	Janeiro		Fevereiro		Março		Abril	
	Autóctones	Importados	Autóctones	Importados	Autóctones	Importados	Autóctones	Importados
Guaratinguetá / SP	110	1	567	0	1323	0	536	0

Fonte: SINANNET/Divisão de Zoonoses CVE/CCD/SES-SP

Dados provisórios atualizados em 05/10/2012

Em investigação = 2449

Inconclusivo = 2379

Em : http://www.cve.saude.sp.gov.br/hm/zoo/den12_import_autoc.htm acesso em 31/10/2012.

Diante do grande número de casos ocorridos na cidade, este estudo visa relatar o resultado de sorologia positiva para dengue e contagem de plaquetas e compará-los aos dados da literatura descritos para estes parâmetros. Investigamos uma amostra de 100 pacientes de um total de 240 atendidos na unidade 24 horas do Laboratório Médico Vital Brasil S/A no período de janeiro a março de 2012.

Os testes sorológicos foram feitos com kit de teste rápido (Dengue test Bioeasy IgG/IgM^R)-fase sólida do ensaio imunocromatográfico- exame baseado na detecção rápida, qualitativa e diferencial de anticorpos IgM e IgG para o vírus da dengue no soro ou plasma de seres humanos. A contagem de plaquetas foi obtida do laudo do hemograma, realizado por método de automação em auto-analisador Coulter STKS, confirmadas por método convencional de hematoscopia.

Tabela 3- Resultados de Sorologia

Amostras	Sexo	Den IgG Positivo	Den IgM Positivo
57	Feminino	10	57
43	Masculino	11	42
Total: 100	-	21	99

Fonte: Banco de Dados – Laboratório Médico Vital Brasil /S.A. Guaratinguetá/SP.

Tabela 4- contagem de plaquetas e associação com sorologia positiva para IgG e IgM.

Trombocitopenia	Contagens <100.000/mm ³	Contagens entre 100.000-140.000/ mm ³	Trombocitopenia +IgM positivo	Trombocitopenia +IgG e IgM positivos
Feminino	2	17	19	1

Masculino	1	9	10	2
Total	3	26	29	3

Fonte: Banco de Dados – Laboratório Médico Vital Brasil /S.A. Guaratinguetá/SP.

Observação:

Realizaram apenas sorologia:18

Sorologia+ contagem de plaquetas:82

Apresentaram Sorologia Negativa para IgG/IgM e contagem normal de plaquetas:1

Com base nos dados obtidos observamos que somente 29 casos apresentaram trombocitopenia. Destes, apenas 3 casos tiveram contagem inferior a $100.000/\text{mm}^3$, os demais apresentaram contagens variadas entre $100.000/\text{mm}^3$ e $140.000/\text{mm}^3$, o que condiz com a literatura que afirma não ser obrigatória a presença de plaquetopenia em todos os casos suspeitos de dengue ⁶. Segundo Figueiredo, et. al, as contagens mais baixas ($\geq 100.000/\text{mm}^3$) podem estar associadas à febre hemorrágica da dengue e ao choque, porém não há dados clínicos dos pacientes que apresentaram este quadro. Em todos os casos os pacientes apresentaram sorologia IgM positiva o que sugere fase aguda da doença, e apenas 3 casos com IgG e IgM positivas quando o indivíduo estaria passando para a fase de convalescença. Estes 3 casos apresentaram contagens em torno de 140.000 a $148.000/\text{mm}^3$ ou seja, muito próximo do normal, indicando a recuperação e melhora dos pacientes.

Conclusão

Analisando os dados obtidos conclui-se que a trombocitopenia se faz presente nos pacientes acometidos pelo vírus da dengue, embora não tenha ocorrido em todos os casos e apresente diminuições variadas. Mesmo sendo inespecífica, a contagem de plaquetas é um exame importante, pois auxilia o médico na conduta clínica e no tratamento. A associação de dados permite um diagnóstico mais rápido e eficaz podendo evitar consequências mais drásticas decorrentes da doença.

Referências

- 1- **Barros, L.P.S, et. al-** Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 30 (5):363-366; 2008.
- 2- **Brito, C.A.A.-** Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença- Fundação Oswaldo Cruz- Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães- Doutorado em Saúde Pública- 2007.
- 3- **Brito, R.G.-** Imunopatologia da dengue: receptores de quimiocinas CC e células iNKT- Universidade Federal de Minas Gerais- Pós graduação em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia-2010.
- 4- **Boletim epidemiológico-** Secretaria de Vigilância em Saúde- Ministério da Saúde 43(1); 2012 disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarArea&codArea=376> acesso em 27/10/2012.
- 5- **Dengue –** Cadernos de Informação Científica – Quaglia Laboratório- São José dos Campos/SP Ano5 nº6; 2010.
- 6- **Dengue-** Diagnóstico e Manejo clínico adulto e criança- Ministério da Saúde- Secretaria de Vigilância em Saúde- Departamento de vigilância das doenças transmissíveis- Brasília/DF 2011.
- 7- **Estuti, A.C.-** Distúrbios hematológicos causados por dengue- Academia de Ciência e Tecnologia- AC&T Científica.
- 8- **Figueiredo, L.T.M-** Patogenia das infecções pelos vírus do dengue- Medicina , Ribeirão Preto 32:15-20 Jan-Mar, 1999.

- 9- **Gandini, M.**-Perfil de Citocinas produzidas por monócitos e células dendríticas infectadas com vírus dengue-2 (DENV), febre amarela vacinal (FAVac) e quiméricos- Ministério da Educação – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro- Escola de Ciências Biológicas- Nov 2006.
- 10- **Linha Guia de Atenção à saúde-** Dengue – Belo Horizonte- MG- Mar 2009 1ª Ed.
- 11- **Lorenzi, T. F.**- Atlas de Hematologia- Clínica hematológica ilustrada- Rio de Janeiro- Guanabara Koogan, pag. 144-163; 2006.
- 12- **Naoum, P.C.**- Plaquetas e Dengue- Aula do curso de pós –graduação Lato- Sensu em Hematologia Clínica, Laboratorial e molecular da Academia de Ciência e Tecnologia.
- 13- **Programa Nacional de Controle de dengue-** Dengue : Aspectos Clínicos- Secretaria de Estado de Saúde RS- Ago 2007.
- 14- **Torres, E.M.**- Dengue- Estudos Avançados 22 (64); 2008.