

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPTO. DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ

**Alterações hematológicas em pacientes com testes
positivos para IgM e/ou IgG anti-dengue em Fortaleza.**

Cléce Alves Paiva

Prof(a). Romélia Pinheiro Gonçalves
Orientadora

FORTALEZA
2002

*Entreguei
1 cópia à HERENG
v/ mandou p/ o
conf de S B PC
Set / 2003*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPTO. DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ

**Alterações hematológicas em pacientes com testes
positivos para IgM e/ou IgG anti-dengue em Fortaleza.**

Cléce Alves Paiva

**Monografia apresentada como
requisito final do Curso de
Especialização em Hematologia e
Hemoterapia.**

**Orientadora: Prof. Romélia
Pinheiro Gonçalves**

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Murilo de Carvalho Martins, pela criação do curso em nosso Estado.

À cada aluno do Curso de Especialização de 2001.

À Dra. Francisca Vânia B.A.Gomes e à Dra. Alana Jocelina M. de Castro pelo esforço em manter o bom funcionamento do curso.

Ao Dr. Herivaldo Ferreira da Silva, que através de uma forma digna soube honrar a missão de ensinar.

A todos os professores, coordenadores e funcionários do HEMOCE pelo esforço em manter a qualidade total da instituição em meio a tantas dificuldades.

À Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves, pelo esforço e dedicação, para conclusão deste trabalho.

À Dra. Vilani Franco Pereira da Silva, pelo e esforço e dedicação ao nosso aprendizado.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Hematopoese	01
1.2. Dengue	03
1.2.1. Imunidade	04
1.2.2. Patogenia e resposta imune	05
1.2.3. Quadro clínico	06
1.2.4. Diagnóstico laboratorial	09
1.2.5. Diagnóstico sorológico	11
2. OBJETIVO	13
3. MATERIAIS E MÉTODOS	14
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	23
7. ABSTRACT	24
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

RESUMO

O dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui-se em sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor. No ano 2001, um total de 2.580 casos de dengue foram notificados no Ceará. O presente trabalho teve como objetivo verificar possíveis alterações hematológicas da análise do sangue periférico, correlacionando com os achados sorológicos. Os resultados mostraram que 36,8% dos indivíduos apresentaram atipia linfocitária. A média dos linfócitos se manteve dentro dos limites normais, sendo que 8,6% das amostras apresentaram linfocitose e 15,0% apresentaram linfopenia. Os monócitos apresentaram média maior que o limite normal superior (11%) em todos os grupos estudados, representando 43,1% de indivíduos com monocitose. A média dos leucócitos manteve-se normal, sendo que 16,1% apresentaram leucopenia e apenas 3,4% leucocitose. A contagem de plaquetas se manteve dentro dos limites normais para 71,8% dos pacientes, enquanto que 26,9% apresentaram trombocitopenia e 1,7% apresentaram trombocitemia. Pode-se concluir que o perfil hematológico da população em estudo, de um modo geral, se encontra dentro dos limites normais, entretanto detectamos alterações importantes na morfologia dos linfócitos e presença acentuada de monocitose.

1. INTRODUÇÃO

1.1. HEMATOPOESE

A hematopoese compreende a proliferação celular, a diferenciação celular, a maturação funcional e a morte da célula. Esta última é programada e é um fenômeno fisiológico denominado apoptose ⁽²⁵⁾.

A hematopoese tem início no saco vitelínico, período denominado mesoblástico. Posteriormente passa por um período hepato-esplênico e após esse período instala-se definitivamente na medula óssea ⁽²⁵⁾.

Durante o desenvolvimento embrionário surgem as ilhotas sanguíneas, derivadas das células mesodérmicas do saco vitelínico. Essas são as primeiras células responsáveis pela eritropoese, que são eritroblastos de morfologia única, que não expressam seu núcleo e não são mais encontrados após o terceiro mês de gestação. Essas células garantem o transporte de oxigênio pela produção de cadeias de globina epsilon e zeta e produzem as hemoglobinas embrionárias Gower I, Portland e Gower II ⁽²⁵⁾.

Entre a quinta e a sexta semana de gestação é estabelecida a hematopoese hepática. Termina aqui o período mesoblástico. O fígado torna-se o sítio de desenvolvimento das células sanguíneas entre a décima e a décima terceira semana de gestação e a produção celular hepática continua até a segunda semana após o nascimento. Durante este período os glóbulos vermelhos circulam pelos vasos sanguíneos, carregando no seu interior a hemoglobina fetal (duas cadeias alfa e duas cadeias gama) ⁽²⁵⁾.

A partir do quinto mês de gestação inicia-se a produção de células sanguíneas na medula óssea. É o período mielóide no qual começa a produção de hemoglobina A1. Sua concentração aumenta, porque após o nascimento ela será a hemoglobina responsável pelo transporte de

Podem ser divididos em dois grupos :

- 1) leucócitos que contém granulações abundantes no citoplasma – granulócitos.
- 2) Leucócitos desprovidos de granulações citoplasmáticas – linfócitos.

As células granulocíticas são todas aquelas que possuem granulações ou grânulos no citoplasma. Conforme a natureza e o aspecto dessas granulações, tais células são classificadas em neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Estes se originam da mesma célula jovem da medula óssea capaz de se diferenciar em direção aos granulócitos (UFC-GM) ^(20,30).

A plaquetas ou trombócitos, são elementos sanguíneos circulantes provenientes do citoplasma dos megacariócitos, formados no sistema hematopoiético da medula óssea a partir da célula primitiva “stem cell” comprometida (UFB-Meg). Esta célula, sob estímulo da trombopoetina se transforma em megacarioblasto, o qual amadurece e adquire tamanho, é o megacariócito. Este vai dar origem as plaquetas ⁽²⁰⁾.

1.2. DENGUE

O dengue é uma doença febril aguda, de etiologia viral e de evolução benigna (na forma clássica), e grave quando se apresenta na forma hemorrágica. É causada por um vírus denominado vírus da dengue que é um arbovírus do gênero *Flavivírus*, pertencente à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos: 1, 2, 3 e 4 ^(1,24).

O dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui-se em sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor ^(6, 25, 29).

A transmissão se faz pela picada dos mosquitos *Aedes aegypti*, no ciclo homem - *Aedes aegypti* - homem. Após um repasto de sangue infectado, o mosquito está apto a transmitir o vírus, depois de 8 a 12 dias de incubação extrínseca. A transmissão mecânica também é possível, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro susceptível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem de fontes de água ou alimento ^(6, 25, 29).

O período de incubação da doença varia de 3 a 15 dias, sendo em média de 5 a 6 dias. A transmissão ocorre enquanto houver presença de vírus no sangue do homem (período de viremia). Este período começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o 6º dia da doença ^(6, 19, 29).

1.2.1. Imunidade

A suscetibilidade ao vírus do Dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente. A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por Dengue pode ser: primária e secundária. A resposta primária se dá em pessoas não expostas anteriormente ao flavivírus e o título de anticorpos se eleva lentamente. A resposta secundária se dá em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiverem infecção prévia por flavivírus e o título de anticorpos se eleva rapidamente em níveis bastante altos. A suscetibilidade em relação à FHD não está totalmente esclarecida ⁽⁶⁾.

1.2.2. Patogenia e Resposta Imune

Após a incubação do vírus da dengue através da picada do mosquito, este faz sua primeira replicação em linfonodos locais, bem como em células musculares estriadas, lisas e fibroblastos. Com esta multiplicação inicial produz-se a viremia e dissemina-se o microrganismo por todo o organismo, livre no plasma ou no interior de monócito/macrófago. Os vírus da dengue têm tropismo por estas células fagocitárias, as quais são reconhecidas como importantes sítios para sua replicação ^(19, 21).

Acredita-se que existam duas formas opostas de resposta imune ao dengue. A primeira previne a infecção e propicia a recuperação nas infecções. A segunda, relaciona-se à imunopatologia do dengue hemorrágico ^(19, 21).

Para a prevenção e a cura das infecções, por dengue, tem importância a resposta humoral. Os anticorpos, ligando-se principalmente a epítopos da proteína E, no envelope, promovem lise viral ou bloqueio dos receptores com consequente neutralização viral. Anticorpos contra NSI promovem lise viral fixando-se o complemento. Além disso, os anticorpos atuam como mediadores de fenômeno de endotoxidade por linfócito T8, através de seus receptores para a porção Fc de imunoglobulinas ^(19, 21).

A infecção primária por dengue estimula a produção de anticorpos IgM, detectáveis a partir do quarto dia, após o início dos sintomas, atingindo os níveis mais elevados por volta do sétimo ou oitavo dia e declinando lentamente, passando a não serem detectáveis após alguns meses. As IgG são observadas, em níveis baixos, a partir do quarto dia após o início dos sintomas, elevam-se gradualmente atingindo altos valores em duas semanas e mantêm-se detectáveis por vários anos, conferindo imunidade contra o sorotipo infectante, provavelmente por toda a vida. Os anticorpos obtidos durante a infecção por um tipo de dengue também

protegem da infecção por outros tipos virais; entretanto, esta imunidade é mais curta, com duração de meses ou poucos anos. Infecções por dengue, em indivíduos que já tiveram contato com outros sorotipos do vírus, ou mesmo outros *Flavivírus* (como os vacinados contra febre amarela), podem alterar o perfil da resposta imune, que passa a ser tipo anamnóstico ou de infecção secundária(reinfeção) com baixa produção de IgM, e resposta grande, precoce de IgG ⁽¹⁹⁾.

Resposta imune celular citotóxica por linfócito T é descrita sob estímulo das proteínas NSI, NS3 e E dos vírus da dengue. Linfócitos T CD4 lisam células infectadas com dengue, portando, receptores HLA tipo II, produzem interferon gama(IFNY) interleucina 2(IL-2) e o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos. A ação imunomoduladora dessas linfocinas é pouco conhecida. Linfócitos T CD8 lisam células infectadas com o vírus da dengue portando receptores HLA tipo I estão envolvidos no processo de lise. Logo, as células T devem participar ativamente na resposta imune reduzindo o número de células infectadas com o vírus ⁽¹⁹⁾.

Nos quadros do dengue a sintomatologia geral de febre e mal-estar relaciona-se à presença, em níveis elevados de citocinas séricas, como TNF, IL-6, IFN, etc. As mialgias relacionam-se em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular, inclusive o óculo motor é acometido, produzindo cefaléia retrobitária ⁽²⁹⁾.

1.2.3. Quadro Clínico

A infecção pelo vírus da dengue causa uma doença cujo espectro inclui desde infecções inaparentes até quadros de hemorragia e choque, podendo evoluir para a morte.

1.2.3.1. Dengue Clássica:

O quadro clínico é muito variável. A primeira manifestação é a febre alta (39° a 40°), de início abrupto, seguida de cefaléia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retroorbital, náuseas, vômitos, exantema, prurido cutâneo. Hepatomegalia dolorosa pode ocorrer, ocasionalmente, desde o aparecimento da febre. Alguns aspectos clínicos dependem, com frequência, da idade do paciente. A dor abdominal generalizada pode ocorrer, principalmente, nas crianças, que, caracteristicamente, apresentam um quadro de manifestações inespecíficas com destaque para a dor de garganta, diarreia e rubor facial. Os adultos podem apresentar pequenas manifestações hemorrágicas, como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia. A presença de manifestações hemorrágicas não é exclusiva da FHD. É importante diferenciar os casos de dengue clássico com manifestações hemorrágicas dos casos de FHD. A doença tem uma duração de cinco a sete dias. Com o desaparecimento da febre, há regressão dos sinais e sintomas, podendo ainda persistir a fadiga ^(1, 9, 28).

O quadro hematológico no Dengue Clássico é muito variável podendo se apresentar com hemograma normal ou patológico. Dentre as alterações detectadas a leucometria parece ser a mais atingida com achado de leucopenia por volta do segundo dia da doença. A contagem de plaquetas pode se apresentar levemente diminuída. Outro achado laboratorial importante é a elevação discreta dos teores séricos de aminotransferases ^(3, 23).

1.2.3.2. Febre Hemorrágica do Dengue (FHD):

Os sintomas são semelhantes aos do dengue clássica, porém, evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas. Os casos típicos de

FHD são caracterizados por febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória. Um achado laboratorial importante é a trombocitopenia com hemoconcentração concomitante. A principal característica fisiopatológica associada ao grau de severidade da FHD é a efusão do plasma, que se manifesta através de valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração ⁽¹⁾.

Entre as manifestações hemorrágicas, a mais comumente encontrada é a Prova do Laço Positiva ⁽¹⁾.

A síndrome de choque do dengue costuma surgir entre o terceiro e o sétimo dia de doença, mantendo-se este estado crítico por 12 a 24 horas. Os pacientes mostram-se agitados e em alguns casos referem dor abdominal.. O choque é decorrente do aumento da permeabilidade vascular, seguida de hemoconcentração e falência circulatória. É de curta duração e pode levar ao óbito em 12 a 24 horas ou à recuperação rápida após terapia anti-choque apropriada ⁽²⁹⁾.

Faz-se um diagnóstico laboratorial de FHD utilizando-se dois importantes parâmetros: o hematócrito, que se eleva 20% ou mais do nível habitual do paciente chegando a níveis acima de 45%, e a contagem de plaquetas que diminuem geralmente abaixo de $100.000/\text{mm}^3$ (plaquetopenia é observada em 70 a 80% dos casos). Outras alterações laboratoriais incluem hipoproteinemia, elevação dos níveis séricos de transaminases e uréia, hiponatremia e redução da fração C3 do complemento. Nos casos de CIVD, reduzem-se os fatores V, VII, IX e X, prolonga-se o tempo de protrombina, de tromboplastina parcial e elevam-se os produtos de degradação da fibrina ^(22, 23).

1.2.4. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial na Dengue abrange exames considerados específicos e os inespecíficos ⁽²³⁾.

1.2.4.1. Exames Específicos

A comprovação laboratorial das infecções pelo vírus do Dengue faz-se pelo isolamento do agente ou pelo emprego de métodos sorológicos - demonstração da presença de anticorpos da classe IgM em única amostra de soro, ou aumento do título de anticorpos IgG em amostras pareadas (conversão sorológica) ⁽⁶⁾.

Isolamento: é o método mais específico para determinação do arbovírus responsável pela infecção. A coleta de amostra deverá ser feita em condições de assepsia, de preferência na primeira semana da doença. Vale salientar que o período de viremia é de 6 dias ⁽⁶⁾.

Sorologia: os testes sorológicos complementam o isolamento do vírus ou, quando isto não é possível, servem como meio alternativo de diagnóstico. Existem várias técnicas que podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico do vírus do Dengue, incluindo os de inibição de hemaglutinação (HI), fixação de complemento (FC), neutralização (N) e ELISA de captura de IgM (MAC-ELISA). Os três primeiros exigem amostras pareadas de soro de casos suspeitos, e a confirmação é demorada. O MAC-ELISA é o exame mais útil para vigilância, porque requer somente uma amostra de soro na maioria dos casos, e o exame é simples e rápido. Baseia-se na detecção de anticorpos IgM específicos aos 4 sorotipos do vírus do Dengue. O anticorpo IgM anti-Dengue se desenvolve rapidamente; após o quinto dia do início da doença, a maioria dos casos, tanto nas primoinfecções quanto nas reinfecções, apresenta anticorpos IgM detectáveis. A confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais

depende do cuidado durante a coleta, manuseio, acondicionamento e envio de amostras. Durante a coleta, devem ser retirados 10 ml (mínimo 6 a 8 ml) de sangue (sem anticoagulante) e colocados em tubo estéril e fechar. Depois da retração do coágulo, centrifugar a 1.500 rpm por 10 minutos, para separar o soro. O soro deverá ser conservado a temperaturas máximas de -70°C (para isolamento do vírus) e -20°C (para detecção de anticorpos). Caso não haja condições de separar o soro, o sangue total deverá ser conservado a 4°C e transportado no prazo de 24 horas para o laboratório que processará a amostra. O transporte da amostra para o laboratório deve ser feito em isopor com gelo. Quando o tempo de transporte for maior que 24 horas, enviar a amostra congelada em isopor bem fechado e com gelo reciclável ⁽⁶⁾.

É importante ressaltar que não se deve congelar o sangue total, nem encostar o frasco diretamente no gelo para evitar hemólise. Os tubos ou frascos encaminhados ao laboratório deverão ter rótulo com nome completo do paciente e data da coleta da amostra, preenchido a lápis para evitar que se torne ilegível ao contato com a água ⁽⁶⁾.

1.2.4.2. Exames Inespecíficos

Hemograma:

No dengue clássico, a leucopenia é achado usual, embora possa ocorrer leucocitose. Pode estar presente linfocitose com atipia linfocitária. A trombocitopenia é observada ocasionalmente ^(1, 4).

Na FHD, a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum. Destacam-se a concentração de hematócrito e a trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$) ^(1, 24).

Coagulograma:

Na FHD destaca-se o aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e a antiplasmina ^(1, 24).

Bioquímica:

Na FHD, ocorre a diminuição da albumina no sangue, albuminúria e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferase aspartato sérica (conhecida anteriormente por transaminase-glutâmico-oxalacética - TGO) e aminotransferase alanina sérica (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica - TGP) ^(1, 23).

1.2.5. Diagnóstico sorológico

Recentes desenvolvimentos nas técnicas para determinação de classes de imunoglobulinas tornaram possível desenvolver métodos para detecção de imunocomplexos Ag-Ac específicos ⁽¹³⁾.

A IgM anti-dengue é produzida transitoriamente durante as infecções, tanto primárias quanto secundárias pelo dengue; a detecção da mesma em qualquer amostra isolada de soro indica uma infecção ativa ou recente ⁽¹³⁾.

O diagnóstico sorológico na dengue se baseia em métodos sorológicos, ou seja, na pesquisa de anticorpos específicos contra o vírus. As técnicas classicamente utilizadas são as de neutralização, fixação do complemento e de inibição da hemaglutinação (HAI). No entanto, apesar das mesmas serem adequadas em termos de sensibilidade e de especificidade não permitem discriminar os diferentes tipos de anticorpos

(IgG de IgM). Assim, faz-se necessário no diagnóstico a colheita de soros pareados, observando-se elevação maior que quatro vezes nos títulos séricos de convalescença. Além disso, a HAI tem importância no diagnóstico das infecções secundárias por dengue, quando os níveis séricos de anticorpos são muito elevados (1/2560) ⁽²⁹⁾.

Métodos sorológicos modernos discriminam IgM, e facilitam o diagnóstico por basearem-se na presença de imunoglobulina em apenas uma amostra sérica. Os testes mais utilizados são os imunoensaioenzimáticos, principalmente o de captura de IgM. Outros imunoenzimáticos incluem um teste indireto, utilizando células infectadas como antígeno. Essas técnicas são sensíveis rápidas. Os western blots, utilizados em alguns trabalhos de pesquisa, permitem especificar antígenos virais contra os quais ocorre resposta imune. Problema comum com os testes sorológicos são as reações cruzadas que ocorrem para os diferentes tipos de vírus do dengue e mesmo com outros *flavivírus*, dificultando o diagnóstico específico do vírus infectante ⁽²⁹⁾.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil hematológico, através do hemograma, em indivíduos com sorologia positiva para dengue, atendidos no Laboratório Clementino Fraga, Fortaleza-CE, no período de janeiro a dezembro de 2001.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Um total de 174 pacientes (80 homens e 94 mulheres), com suspeita clínica de dengue foram analisados quanto à sorologia e a realização do hemograma. Os pacientes de ambos os sexos com idade variando de 1 a 86 anos foram atendidos no período de janeiro à dezembro de 2002, no Laboratório Clementino Fraga, em Fortaleza-Ce.

Os dados foram coletados e submetidos a critérios para elaboração de grupos conforme mostrado na Figura 2.

A sorologia foi realizada utilizando o método de imunocromatografia. Teste imunocromático- “Dengue Duo IgM And IgG Rapid Strip Test” da PanBio (Austrália) ⁽⁵⁾.

A realização do hemograma foi através do método automatizado, utilizando o contador da marca COULTER modelo STKS.

A análise dos dados foi realizada através de planilhas e gráficos do Excel.

4. RESULTADOS

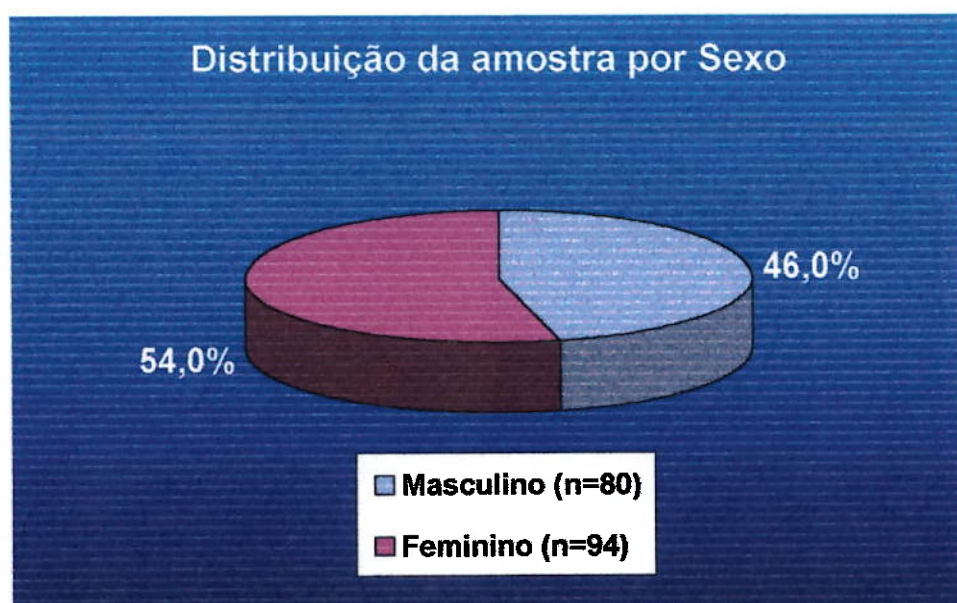


Figura 1: Representa a distribuição da amostra quanto ao sexo.

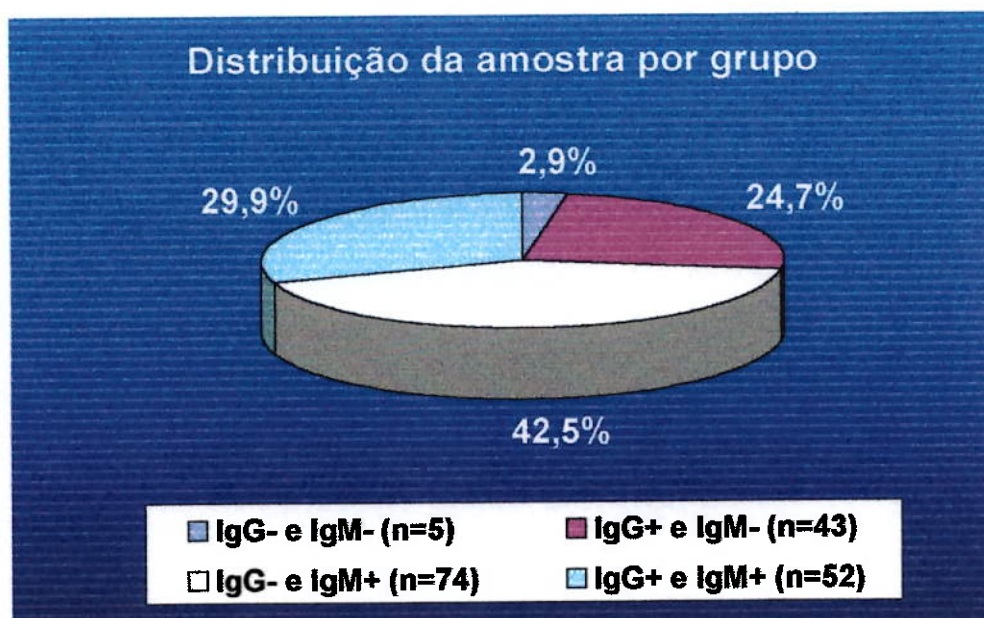


Figura 2: Representa a distribuição da amostra quanto aos grupos em estudo.

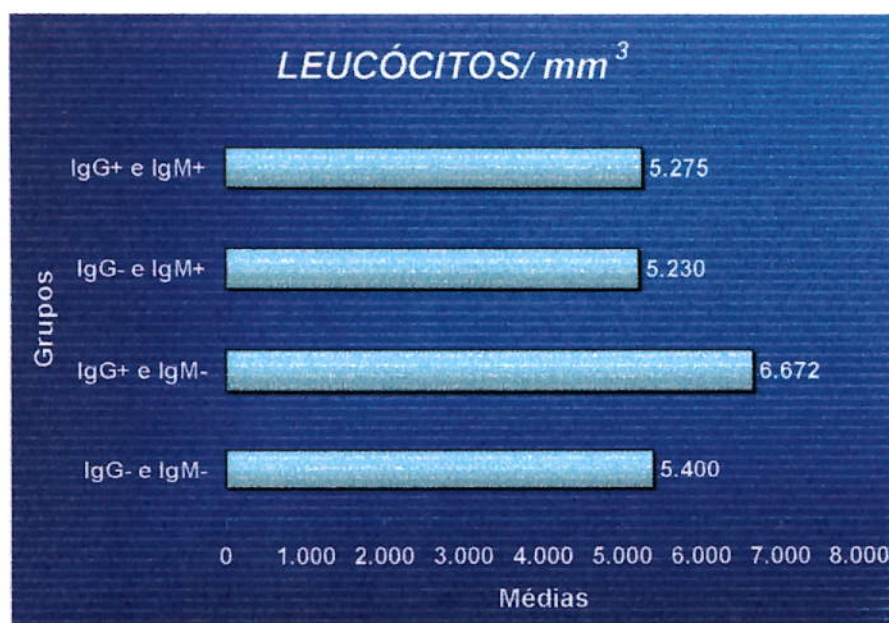


Figura 3: Representa os grupos em estudo quanto à contagem global dos leucócitos. Valores médios em mm³.

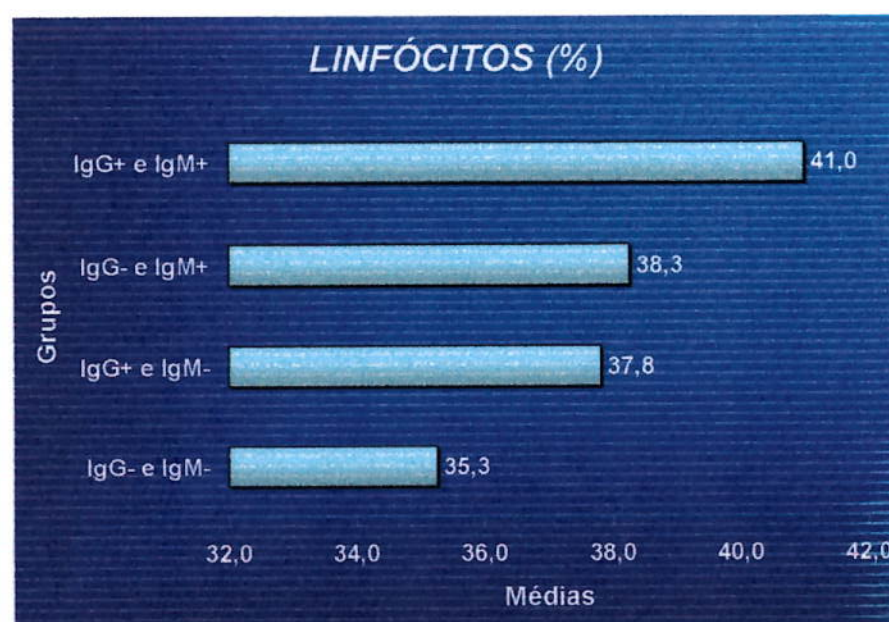


Figura 4: Representa os grupos em estudo quanto à contagem dos linfócitos. Valores médios em %.

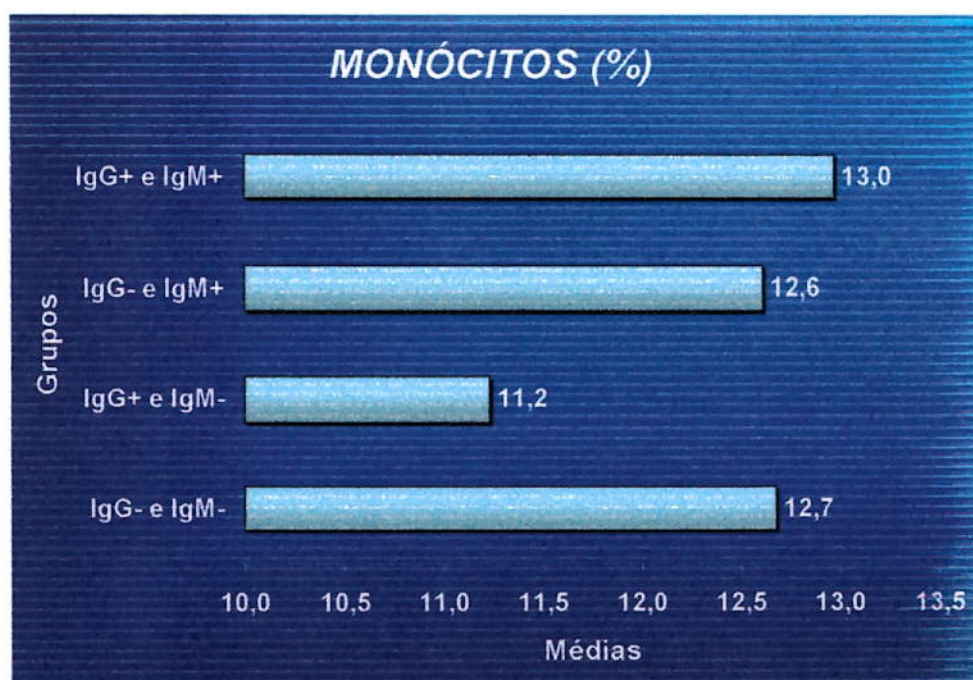


Figura 5: Representa os grupos em estudo quanto à contagem dos monócitos. Valores médios em %.

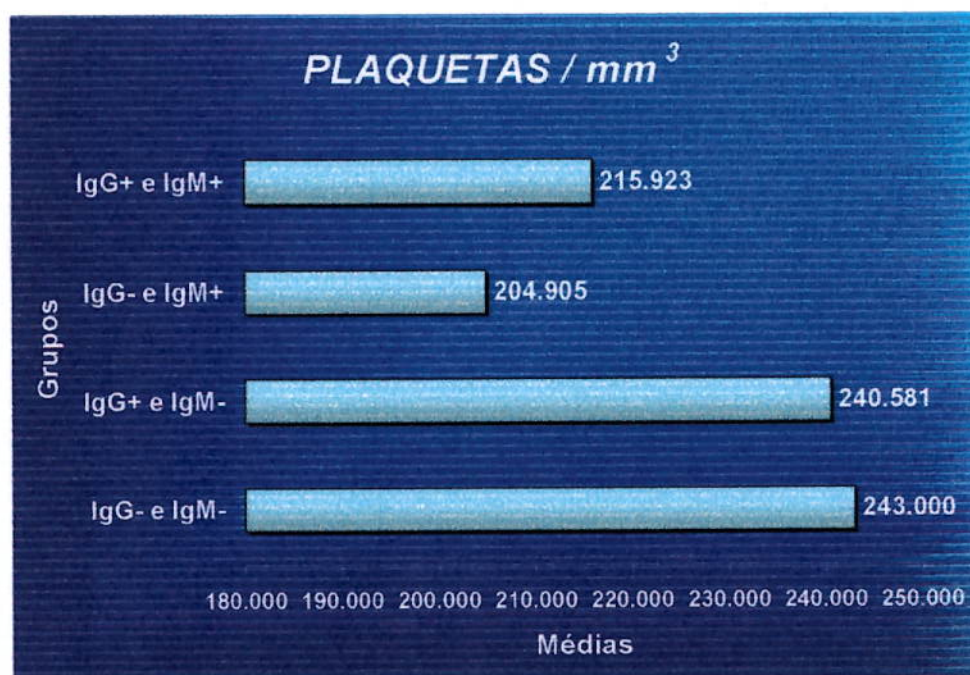


Figura 6: Representa os grupos em estudo quanto à contagem das plaquetas. Valores médios em mm³.

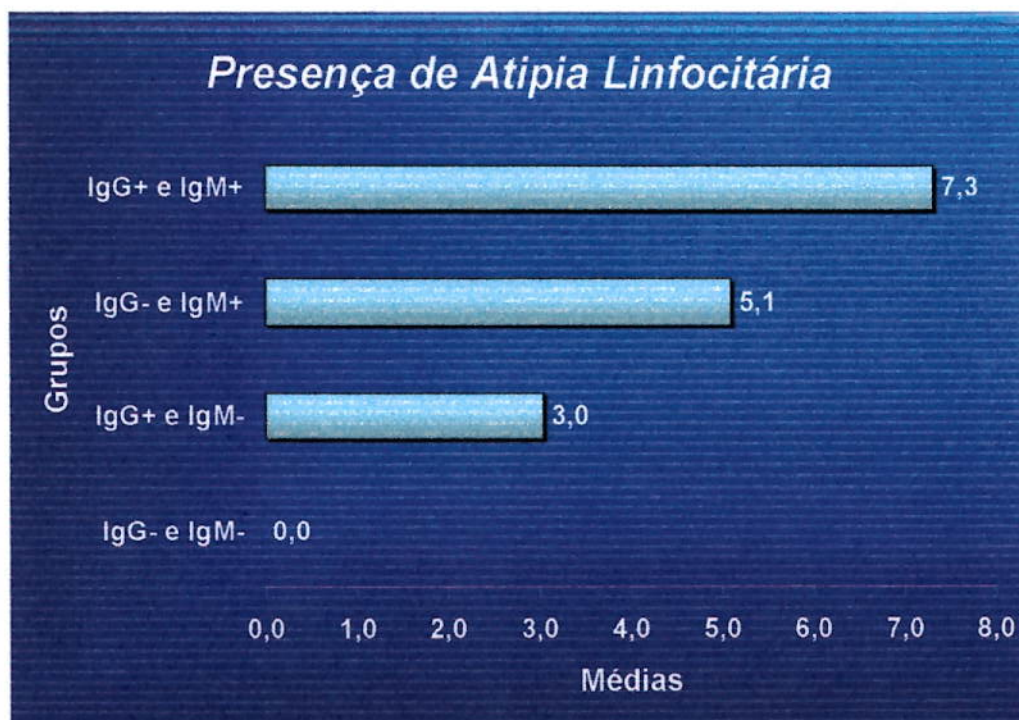


Figura 7: Representa os grupos em estudo quanto à presença de atipias linfocitárias. Valores médios em %.

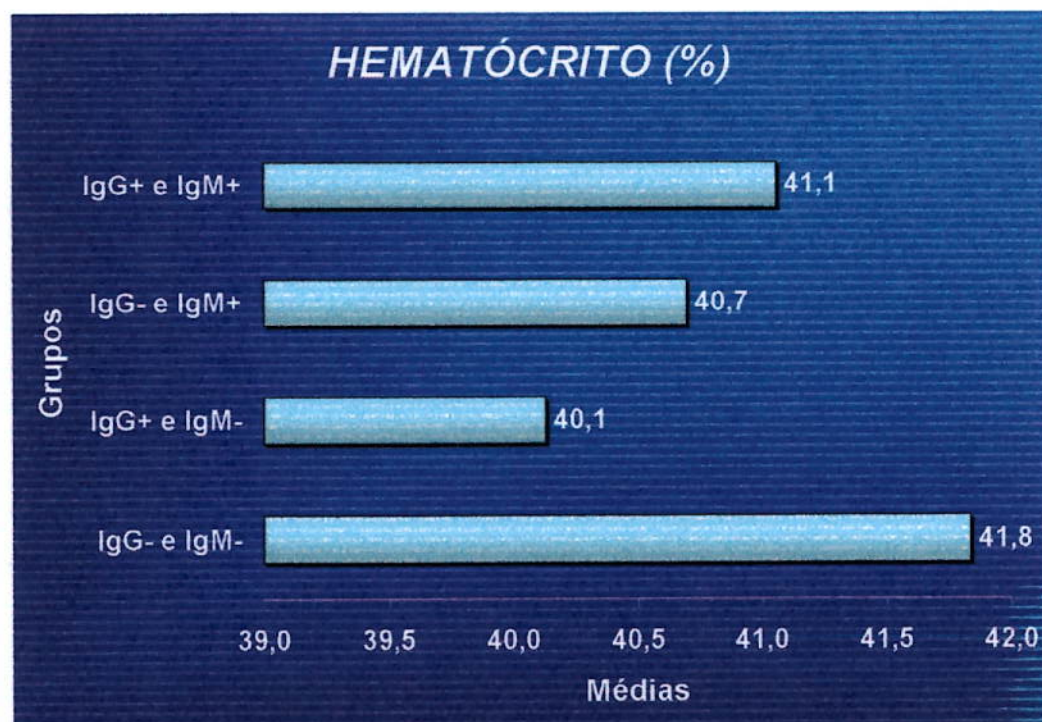


Figura 8: Representa os grupos em estudo quanto ao valor do hematócrito. Valores médios em %.

Tabela 1 – Distribuição das amostras por grupo estudado.

Grupo	Sorologia	Total de Pacientes
1	IgG- e IgM-	5
2	IgG+ e IgM-	43
3	IgG- e IgM+	74
4	IgG+ e IgM+	52

Tabela 2 – Alterações hematológicas presentes nos grupos estudados.

Alterações Hematológicas	Grupo IgG- e IgM-	Grupo IgG+ e IgM-	Grupo IgG- e IgM+	Grupo IgG+ e IgM+	Total
Atipia Linfocitária	0	13	28	23	64
Leucopenia	2	7	12	7	28
Leucocitose	1	3	1	1	6
Linfopenia	2	9	10	5	26
Linfocitose	0	3	10	2	15
Monocitose	3	20	31	21	75
Trombocitose	0	3	0	0	3
Trombocipenia	0	7	20	18	45

5. DISCUSSÃO

O dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui-se em sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor. No ano 2001, um total de 2.580 casos de dengue foram notificados no Ceará ⁽⁶⁾.

Em 2001, Krishnamurti e col. encontraram acentuada trombocitopenia tanto no dengue clássico como no dengue hemorrágico. ⁽¹⁷⁾ No entanto, Soni e col. no mesmo ano concluíram que a trombocitopenia juntamente com a hemoconcentração diferenciam o dengue clássico do dengue hemorrágico ⁽²⁶⁾.

Lei e col., em 2001, encontraram que as manifestações clínicas mais comuns do dengue hemorrágico e da síndrome do choque do dengue são trombocitopenia e hemoconcentração, contudo a imunopatogênese é insuficiente para explicar tais manifestações ⁽¹⁸⁾.

Em testes laboratoriais realizados em 2001, Chalupa e col. mostraram características de trombocitopenia e leucopenia, como também alterações dos valores das enzimas hepáticas (AST e ALT) ⁽²⁾.

No ano de 200, Srichaikul e Nimmannitya constataram a ocorrência frequente de anormalidades hematológicas no dengue hemorrágico, incluindo supressão da medula óssea, leucopenia e trombocitopenia ⁽²⁷⁾.

Através de achados laboratoriais em 1999, Kabra e col. verificaram aumento do hematócrito, trombocitopenia e linfócitos atípicos no esfregaço periférico ⁽¹⁵⁾.

Enderlin e Hess em 1992, encontraram leucopenia, trombocitopenia e anormalidades na coagulação em pacientes com diagnóstico de dengue. ⁽⁹⁾.

Em 1990, Srivastava e col., em estudo de dengue hemorrágico, encontraram trombocitopenia e prolongamento da coagulação em 62,5% dos casos⁽²⁸⁾.

Chang e col em 1990, observaram que os hemogramas apresentavam atipia linfocitária durante o pico febril, acompanhado de rápida elevação do hematócrito (>20%) e contagem de plaquetas abaixo de 100.000/ μ l no dengue hemorrágico⁽³⁾.

No ano de 1987, Isarangkura e col. encontraram trombocitopenia e disfunção plaquetária na maioria dos casos de dengue hemorrágico⁽¹⁴⁾.

Linfocitose com atipia linfocitária, contagem de plaquetas baixa e contagem de reticulócito baixa foram evidenciados em estudo realizado por George e Duraisamy, em 1981⁽¹²⁾.

Mitrakul e col. em 1977, encontraram trombocitopenia em pacientes com dengue hemorrágico⁽²²⁾.

Analizamos 174 pacientes (80 homens e 94 mulheres), com sorologia para dengue e hemograma completo. Os pacientes foram divididos em quatro grupos quanto ao resultado da sorologia (vide tabela 1).

A média dos leucócitos se manteve dentro dos limites normais em todos os grupos, embora 28 pacientes (16,1%) tenham apresentado leucopenia e 6 pacientes (3,4%) tenham apresentado leucocitose. A contagem de leucócitos apresentou variação de 1.300 à 33.600 /mm³.

A média dos linfócitos também se manteve dentro dos limites normais em todos os grupos, embora 26 pacientes (15,0%) tenham apresentado linfopenia e 15 pacientes (8,6%) tenham apresentado linfocitose. Os valores das amostras variaram de 5,3% a 77,5%.

Os monócitos apresentaram média maior que o limite normal (11,0%) em todos os grupos estudados, principalmente no grupo IgG+ e IgM+ que apresentou média de 13,0%. Os monócitos variaram de 2,7% à

33,2% nas amostras analisadas. Constatamos também que 75 pacientes (43,1%) apresentaram monocitose.

A média da contagem de plaquetas se manteve normal para todos os grupos estudados, contudo verificamos que 20 dos 74 pacientes (27,0%) do grupo IgG- IgM+ e 18 dos 52 pacientes (34,6%) do grupo IgG+ IgM+ apresentaram trombocitopenia. A trombocitose ocorreu em apenas 3 pacientes do grupo IgG+ IgM-.

A atipia linfocitária teve maior porcentagem no grupo IgG+ IgM+ representando uma média de 7,3%. Os linfócitos são do tipo plasmocitóide de pequeno e médio porte, núcleo excêntrico e citoplasma intensamente basofílico.

Quanto ao hematócrito, não houve elevação do mesmo.

Não houve separação entre dengue clássico e dengue hemorrágico, e sim nos subgrupos de acordo com o perfil sorológico, uma vez que não tivemos acesso aos dados clínicos. Nossos resultados demonstram a avaliação do perfil hematológico nos diferentes estágios sorológicos nos indivíduos portadores do dengue.

Este trabalho visou relacionar a sorologia com as alterações hematológicas.

6. CONCLUSÃO

A dengue pode causar alterações hematológicas características e peculiares para cada grupo sorológico

Destaca-se a trombocitopenia e a linfocitopenia (principalmente na fase aguda, IgM+ e IgG-).

A atipia linfocitária foi mais prevalente nos pacientes com positividade para IgG (IgM- e IgG+ e IgM+ e IgG+).

A monocitose mostrou-se mais prevalente em pacientes com testes positivos para IgM.

7. ABSTRACT

The dengue is today the most important arbovirose that affects the man and it is constituted in serious problem of public health in the world, especially in the tropical countries, where the conditions of the environment favor the development and the proliferation of the *Aedes aegypti*, main vectorial mosquito. In the year 2001, a total of 2.580 cases of dengue was notified in Ceará. The present work has as objective verifies possible alterations haematologicals of the analysis of the outlying blood, correlating with the discoveries serological. The results showed that 36,8% of the individuals presented atypical lymphocyte. The average of the lymphocytes stayed inside of the normal limits, and 8,6% of the samples presented lymphocytosies and 15,0% presented lymphopenia. The monocytes presented larger average than the limit normal superior (11%) in all the studied groups, representing 43,1% of individuals with monocytosies. The average of the leukocytes stayed normal, and 16,1% presented leucopenia and only 3,4% leukocytosies. The count of platelet stayed inside of the normal limits for 71,8% of the patients, while 26,9% presented thrombocytopenia and 1,7% presented lower platelet counts. It can be concluded that the profile haematologicals of the population in study, in a general way, is inside of the normal limits, however we detected important alterations in the morphology of the lymphocytes and accentuated presence of monocytosies.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BH CONTRA DENGUE, Produzido pela Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte. Apresenta os aspectos da doença, perguntas freqüentes, diagnósticos e dicas de como evitar. Disponível em <http://www.pbh.gov.br/smsa/bhdengue>.
2. CHALUPA P; KUBEK J; HEJLOVA A. Dengue fever in the Czech Republic. *Bratisl Lek Listy*; 102(7):322-5, 2001.
3. CHANG C S; HARN M R; NIMMANNITYA S, Clinical observation of 15 Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*; 6(3):131-6, 1990 Mar.
4. COMITÊ DE COMBATE A DENGUE (UFMG), Informações para a comunidade, informações técnicas e notícias do comitê. Disponível em <http://www.medicina.ufmg.br/spt/dengue>
5. CUZZUBBO AJ; ENDY TP; NISALAK A; KALAYANAROOJ S; VAUGHN DW; OGATA SA; CLEMENTS DE; DEVINE PL. Use of recombinant envelope proteins for serological diagnosis of Dengue virus infection in an immunochromatographic assay. *Clin Diagn Lab Immunol*; 8(6):1150-5, 2001 Nov.
6. DENGUE (FUNASA), Aspectos epidemiológicos, agentes, sintomas e medidas de controle. Disponível em <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0504A.htm>
7. DENGUE BRASIL, Sintomas, tratamento, tipos de vírus, informações sobre a epidemia, estatísticas, curiosidades, o mosquito transmissor e mais. Disponível em <http://www.dengue.kit.net>
8. DENGUE FEVER HOME PAGE – CDC Division of Vector-Borne Infectious Diseases. Disponível em <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>

9. ENDERLIN S; HESS C, Fever, headache, diarrhea. *Schweiz Rundsch Med Prax*; 81(9):266-9, 1992 Feb 25.
10. FAILACE, R., Hemograma – Manual de Interpretação, 3ª Edição, Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
11. FALCONAR A K, The dengue virus nonstructural-1 protein (NS1) generates antibodies to common epitopes on human blood clotting, integrin/adhesin proteins and binds to human endothelial cells: potential implications in haemorrhagic fever pathogenesis. *Arch Virol*; 142(5):897-916, 1997.
12. GEORGE R; DURAISAMY G., Bleeding manifestations of dengue haemorrhagic fever in Malaysia. *Acta Trop*; 38(1):71-8, 1981 Mar.
13. GUIMARÃES, R. X., Clínica e Laboratório, 4ª Edição, São Paulo: Sarvier; 4:248-249, 1990.
14. ISARANGKURA P B; PONGPANICH B; PINTADIT P; PHANICHYAKARN P; VALYASEVI A, Hemostatic derangement in dengue haemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*; 18(3):331-9, 1987 Sep.
15. KABRA S K; JAIN Y; SINGHAL T; RATAGERI V H, Dengue hemorrhagic fever: clinical manifestations and management. *Indian J Pediatr*; 66(1):93-101, 1999 Jan-Feb.
16. KRISHNAMURTI C; ALVING B, Effect of dengue virus on procoagulant and fibrinolytic activities of monocytes. *Rev Infect Dis*; 11 Suppl 4:S843-6, 1989 May-Jun.
17. KRISHNAMURTI C; KALAYANAROOJ S; CUTTING MA; PEAT RA; ROTHWELL SW; REID TJ; GREEN S; NISALAK A; ENDY TP; VAUGHN DW; NIMMANNITYA S; INNIS BL. Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg*; 65(6):840-7, 2001 Dec.

18. LEI HY; YEH TM; LIU HS; LIN YS; CHEN SH; LIU CC. Immunopathogenesis of dengue virus infection. J Biomed Sci; 8(5):377-88, 2001 Sep.
19. LIMA, C. B., Alterações Hematológicas no Dengue em Indivíduos Atendidos no Hospital da Base Aérea de Fortaleza. Fortaleza, 2000
20. LORENZI, T. F., Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica, 2ª Edição, Rio de Janeiro: Medsi; 1:1-47, 1999.
21. MANUAL DO DENGUE - Vigilância epidemiológica e Atenção ao Doente. 2ª Edição. Brasília: DEOPE, 1996.
22. MITRAKUL C; POSHYACHINDA M; FUTRAKUL P; SANGKAWIBHA N; AHANDRIK S., Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. Am J Trop Med Hyg; 26(5 Pt 1):975-84, 1977 Sep.
23. PENNA, GERSON O ET AL. Guia de Bolso - Doenças infecciosas e parasitárias, Brasília; 51-54, 1998.
24. PROTOCOLO – DENGUE DURANTE UMA EPIDEMIA – Hospital Mater Dei. Disponível em <http://www.geocities.com/nclmartins/ProtPSDengue.html>
25. SILVA, P. H. e HASHIMOTO, Y. Interpretação laboratorial do hemograma, São Paulo: Lovise; 2:25-27, 1999.
26. SONI A; CHUGH K; SACHDEV A; GUPTA D. Management of dengue fever in ICU. Indian J Pediatr; 68(11):1051-5, 2001 Nov.
27. SRICHAIKUL T; NIMMANNITYA S., Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol; 13(2):261-76, 2000 Jun..
28. SRIVASTAVA V K; SURI S; BHASIN A; SRIVASTAVA L; BHARADWAJ M, An epidemic of dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in Delhi: a clinical study. Ann Trop Paediatr; 10(4):329-34, 1990.

29. VERONESI, R., FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. In: FIGUEIREDO, L.T.M., FONSECA, B. A. L. DENGUE. Rio de Janeiro: Atheneu; 13:201-213, 1996.
30. WINKELSTEIN, A. ET AL, Manual da Série Branca, 5ª Edição, São Paulo: Santos; 6:97-97, 2001.