

Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Bruna Mateus de Castilho

**FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM
PACIENTES COM DENGUE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Araraquara - SP

2017

Bruna Mateus de Castilho

**FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM
DENGUE: ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de
Fármacos e Medicamentos, da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como
parte dos requisitos para obtenção do Título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva

Araraquara - SP

2017

Ficha Catalográfica

Elaborada por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

C352f

Castilho, Bruna Mateus de

Fatores associados à plaquetopenia em pacientes com Dengue: Estudo de Caso-Control /
Bruna Mateus de Castilho. – Araraquara, 2017.
61 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Luciane Cruz Lopes.

Coorientador: Marcus Tolentino Silva.

1. *Aedes aegypti*. 2. Trombocitopenia. 3. Saúde Pública. I. Lopes, Luciane Cruz, orient.
II. Silva, Marcus Tolentino, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

PÁGINA DE APROVAÇÃO

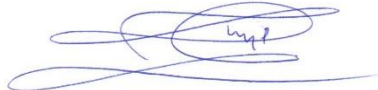
BRUNA MATEUS DE CASTILHO

FATORES ASSOCIADOS À PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM DENGUE: ESTUDO DE
CASO-CONTROLE

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como
requisito para a obtenção do título de Mestre (a) em
Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 04 de julho de 2017.

BANCA EXAMINADORA



LUCIANE CRUZ LOPES



TAÍS FREIRE GALVÃO



PATRÍCIA DE CARVALHO MASTROIANNI

Este trabalho teve apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Lucia e João,
ao meu irmão, Rodolpho e ao meu noivo, Mateus.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes, pela aceitação, confiança, compreensão, disposição, orientação e oportunidades.

Receba minha admiração e meus agradecimentos sinceros.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcus Tolentino Silva, pelos ensinamentos, disponibilidade e pelas análises realizadas.

Muito obrigada!

À Prefeitura Municipal de Campinas, em especial, ao Dr. André Ricardo Ribas Freitas, do Departamento de Vigilância Epidemiológica, pela disposição, auxílio com os dados, e pela sua presença no meu exame de qualificação, colaborando com a construção deste trabalho.

À Salete Castelli Girardi, coordenadora da Área Técnica de Assistência Farmacêutica, Departamento de Saúde, da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas, pelos dados fornecidos.

À Alóide Ladeia Guimarães, coordenadora do Centro de Educação dos Trabalhadores da Área da Saúde de Campinas, pelas orientações em relação aos aspectos legais para execução desse trabalho.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, em especial, aos funcionários da Biblioteca da FcFar - UNESP, que eu tanto precisei de ajuda, e todos sempre se dedicaram a me ajudar.

Às funcionárias da Seção Técnica de Pós-graduação, e a Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Profa. Dra. Rosimeire C. R. Linhares Pietro, pela paciência e compreensão perante as minhas dúvidas.

À Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Mastroianni, pelo estágio docência, e por todas as experiências proporcionadas durante o período que passamos juntas.

Ao Prof. Dr. Adriano Mondini, pela presença no meu exame de qualificação, e por suas considerações, sempre colocadas de maneira gentil e construtiva.

À Profa. Dra. Taís Galvão Freire, agradeço a presença e as contribuições durante a defesa.

Aos colegas, que se tornaram amigos: Arielly de Souza Mariano, Alan Maicon de Oliveira e Bruna Lallo da Silva, agradeço pelo companheirismo em cada momento que compartilhamos.

Obrigada Natália Noronha Ferreira, Mariana Mauro e Fernanda Zaine, por todas as dicas e materiais emprestados enquanto me preparava para ingressar no mestrado.

Ao Sr. Antônio, por todas orações, pela fé que depositou em mim e ajuda nos momentos mais difíceis.

Aos meus sogros, Tânia e Wilson, e a minha cunhada, Débora, que sempre foram prestativos, me proporcionando o maior conforto possível, tornando minha caminhada mais leve durante o mestrado. Com vocês compartilho a minha alegria por fazer parte dessa família.

Às minhas amigas: Karina, Daiana e Lidiane, agradeço-as pelo incentivo e pela amizade sincera, de tantos anos. Que ela dure, com a mesma intensidade, por toda a nossa vida.

Agradeço, especialmente, minha amiga Cássia, pela amizade abençoada que temos, pelas inúmeras vezes que me ajudou com minhas dúvidas, pelas vezes que me ouviu, me aconselhou, pela paciência que teve comigo e por estar ao meu lado nas fases mais importante da minha vida. Receba junto com meus agradecimentos, minha admiração e meu carinho.

Agradeço a Deus, na Santíssima Trindade e a Nossa Senhora Aparecida.

RESUMO

CASTILHO, B. M. *Fatores associados à plaquetopenia em pacientes com dengue: estudo de caso-controle*. 2017. 62f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara - SP. 2017.

INTRODUÇÃO: Alguns pacientes com dengue tendem a desenvolver plaquetopenia durante a infecção ficando vulneráveis às manifestações hemorrágicas e outras complicações. Fatores associados ao desenvolvimento de plaquetopenia são desconhecidos.

OBJETIVO: Identificar os fatores associados ao aumento do risco de plaquetopenia em casos confirmados de dengue.

DELINEAMENTO: Estudo de caso-controle.

CONTEXTO: O sistema de Informação de Agravos de Notificações (SINAN) foi a base de dados utilizada para identificação dos pacientes com dengue da região metropolitana de Campinas, Brasil. Todas as informações desta base de dados foram cruzadas com as informações fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde de Campinas para confirmação sorológica e hemograma dos pacientes.

MÉTODO: Este estudo identificou 48.290 notificações no SINAN das quais 7.873 pacientes tinham dengue confirmada por sorologia. Excluindo-se aqueles com plaquetose e com dados incompletos e aqueles sem hemograma disponível, a amostra foi composta por 387 pacientes (156 casos e 231 controles). Considerou-se como caso a contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ (plaquetopenia) e como controle os resultados normais (de 150.000/mm³ a 400.000/mm³). As seguintes variáveis foram investigadas quanto associação com plaquetopenia: sexo, idade, etnia, escolaridade e alterações hematológicas. Calculou-se o *odds ratio* (OR) como medida de associação, o qual foi ajustado por sexo, idade e dia da coleta em regressão logística. Procedeu-se análise de sensibilidade por reamostragem (bootstrap).

RESULTADOS: A idade média dos participantes foi 35,7 ± 19,0 os quais eram compostos por 168 homens, 31,7% por pretos/pardos/indígenas e 71,4 % não completaram o ensino médio. A prevalência de plaquetopenia foi 40,3% (IC 95% 35,5 - 45,3%). Os seguintes fatores indicaram associação com plaquetopenia: sexo masculino, OR 1,77 (IC 95% 1,16-2,71, p = 0,001); idade entre 46 - 54 anos, OR 2,20 (IC 95% 1,15 - 4,21, p=0,001); idade ≥ 65 anos, OR 3,02 (IC 95% 1,40-6,50, p=0,001). Os fatores etnia e escolaridade não foram estatisticamente significante. Os resultados mostraram associação importante em pacientes com leucopenia OR 6,85 (IC 95% 4,27 - 10,99; p<0,001) e com Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) elevado OR 2,00 (IC 95% 1,29 - 3,12; p=0,001). Os resultados permaneceram significantes após análise de sensibilidade.

CONCLUSÃO: O desenvolvimento da plaquetopenia está associado ao sexo masculino e aos idosos. Pacientes com leucopenia e HCM elevado apresentam maior chance de desenvolvimento da plaquetopenia.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*, trombocitopenia, saúde pública.

ABSTRACT

CASTILHO, B. M. *Factors associated to thrombocytopenia in patients with dengue: a case-control study*. 2017. 62f. Dissertation (Master in Pharmaceutical - School of Pharmaceutical Science, São Paulo State University "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara - SP. 2017.

BACKGROUND: Some patients with dengue tend to develop thrombocytopenia during an infection and are vulnerable to hemorrhagic manifestations and other complications. Factors associated with the development of thrombocytopenia are unknown.

OBJECTIVE: To identify the factors associated with the increased risk of thrombocytopenia in confirmed cases of dengue.

DESIGN: Case-control study.

SETTINGS: The Notification of Injury Information System (SINAN) was the database used to identify patients with dengue in the metropolitan region of Campinas, Brazil. All the information in this database was cross-checked with the information provided by the Municipal Health Department of Campinas for serological confirmation and hemogram of the patients.

METHOD: This study identified 48,290 reports in SINAN of which 7,873 patients had confirmed serology. Excluding those with platelet count and incomplete data and those with no available blood count, the sample consisted of 387 patients (156 cases and 231 controls). Platelet counts below 150,000 / mm³ (thrombocytopenia) and control of normal results (from 150,000 / mm³ to 400,000 / mm³) were considered as the case. The following variables were investigated regarding the association with thrombocytopenia: sex, age, ethnicity, schooling and hematological alterations. The odds ratio (OR) was calculated as a measure of association, which was adjusted for sex and age in a logistic regression. Sensitivity analysis was performed by resampling (bootstrap).

RESULTS: The mean age of the participants was 35.7 ± 19.0, which was composed by 168 men, 31.7% by blacks / browns / indigenous people and 71.4% were not in high school. The prevalence of thrombocytopenia was 40.3% (95% CI 35.5 - 45.3%). The ensuing factors indicated association with thrombocytopenia: male, OR 1.77 (95% CI, 1.16-2.71, p = 0.001); Age between 46-54 years, OR 2.20 (95% CI 1.15-4.21, p = 0.001); Age ≥ 65 years, OR 3.02 (95% CI 1.40-6.50, p = 0.001). Ethnicity factors and schooling are not statistically significant. The results showed an important association in patients with leukopenia OR 6.85 (95% CI 4.27 - 10.99, p <0.001) and with high Corpuscular Hemoglobin (HCM) OR 2.00 (95% CI 1.29 - 3.12, p = 0.001). The results become significant after sensitivity analysis.

CONCLUSION: The development of thrombocytopenia is associated with males and the elderly. Patients with leukopenia and high HCM, greater chance of developing thrombocytopenia.

KEY WORDS: *Aedes aegypti*, thrombocytopenia, public health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mapa da população sob risco de transmissão de dengue e com áreas de atividade epidêmica.....	13
Figura 2: Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	15
Figura 3: Período de incubação extrínseco e intrínseco do DENV.	17
Figura 4: Classificação da dengue de acordo com sinais e sintomas.	18
Figura 5: Infecção primária e secundária pelo vírus da dengue.	21
Figura 6: Localização do município de Campinas, São Paulo	21
Figura 7: Valores mínimos e máximos de eritrocitários, conforme faixa etária e sexo masculino e sexo feminino.	23
Figura 8: Processo de composição da amostra.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com dengue confirmado associadas à plaquetopenia	28
Tabela 2: Alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmado associados à plaquetopenia.....	29
Tabela 3: Valores das alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmada associadas à plaquetopenia.	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
±	Mais ou menos
=	Igual
%	Porcentagem
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
DENV	Vírus da dengue
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Teste Imonuenzimático)
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
IC 95%	Intervalo de confiança à 95%
IFN - γ	Interferon gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo interquartil
IL	Interleucina
Kb (=kbp)	<i>Kilo</i> (quilo) pares de bases
LMC	Laboratório Municipal de Campinas
NS1	<i>Non-structural Protein 1</i> (Proteína Não - Estrutural 1)
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDF	<i>Portable Document Formate</i> (Formato Portátil de Documento)

RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i> (Ampla Distribuição das Células Vermelhas)
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (Ácido Ribonucleico)
RT - PCR	<i>Reverse Transcriptase follow Polymerase Chain Reaction</i> (Transcriptase Reversa seguida Reação em Cadeia da Polimerase)
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificações
SLEV	<i>Saint Louis Encephalitis Virus</i> (Vírus da encefalite de Saint Louis)
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VCM	Volume Corpuscular Médio
WNV	<i>West Nilo Virus</i> (Vírus oeste do Nilo)
YFV	<i>Yellow Fever Virus</i> (Vírus da febre amarela)
ZIKV	<i>Zika Virus</i> (Vírus zika)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	12
2.1 Histórico	12
2.2 Contexto atual e dados epidemiológicos da dengue.....	12
2.3 Aspectos do vírus	14
2.4 Interação do vírus com o vetor	15
2.5 Interação do vírus com humanos.....	16
2.6 Classificação clínica da Dengue.....	17
2.7 Fases da Dengue.....	17
2.8 Aspectos laboratoriais	20
2.9 Hipótese e justificativa	23
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo geral.....	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
4. MÉTODO.....	21
4.1 Delineamento do estudo	21
4.2 Cenário	21
4.3.1 Critérios de elegibilidade	22
4.3.1.1 Critério de inclusão	22
4.3.1.2 Critério de exclusão.....	22
4.4 Variáveis	22
4.8 Análise estatísticas	25
4.9 Aspectos éticos e potenciais conflito de interesse.....	25
5. RESULTADOS	26
5.1 Composição da amostra	26
5.2 Análise de sensibilidade	27

6. DISCUSSÃO.....	32
6.1 Limitações	32
7. CONCLUSÃO	36
8. LIMITAÇÕES E FORÇAS DESTE ESTUDO.....	37
9. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS.....	38
REFERÊNCIAS	39
ANEXO.....	49
ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A Infecção por dengue ocorre por meio da transmissão de um dos sorotipos do vírus (DENV 1-4) pelo mosquito *Aedes aegypti*. Qualquer dos quatros sorotipos podem causar infecção assintomática ou com sintomas clássicos da dengue, como febre associada à dores, até manifestações mais graves, com alteração da permeabilidade do endotélio vascular, extravasamento de plasma, diminuição dos níveis de plaquetas, hemorragias, diminuição da pressão arterial à níveis perigosamente baixos, choque e óbito (WHITEHORN, 2010; CHEN, WILSON, 2010).

As plaquetas são importantes componentes sanguíneos conhecidas pela sua atuação na coagulação. Pacientes com dengue tendem a desenvolver a plaquetopenia durante a infecção, ficando vulneráveis às manifestações hemorrágicas e outras complicações graves da dengue (RANJIT, KISSON, 2011; VITA et al., 2009).

Sabe-se que o DENV pode causar depressão da medula óssea, diminuindo a produção de plaquetas, infectar diretamente os megacariócitos ou liberar anticorpos que atacam plaquetas, destruindo-as (LIN et al., 1989; GOMBER et al., 2001; GARCIA, MORALES, HUNTER, 1995; LIN et al., 2001).

Vários estudos identificam alterações hematológicas em pacientes com dengue. As principais alterações relatadas incluem plaquetopenia, variando entre 40 – 79% (AYYUB et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2009; ARAGAO et al., 2013) dos pacientes com dengue, leucopenia, entre 30 – 69% (OLIVEIRA et al. 2009; WICHMANN et al., 2016) e alterações em linfócitos, variando entre linfocitose (ARAGAO et al., 2013) a linfocitopenia (OLIVEIRA et al., 2009).

A relação entre plaquetopenia e outras alterações hematológicas ainda não estão completamente estudadas. Alguns autores (VITA et al., 2009; LIN et al., 1989; GOMBER et al., 2001; GARCIA, MORALES, HUNTER, 1995; LIN et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2009; ARAGAO et al., 2013; WICHMANN et al., 2016; LEE et al., 2008; CHADWICK et al., 2006; GREGORY et al., 2010; BIWAS et al., 2012; PONE et al., 2016; SOSOTHIKULL; THISYAKORN; THISYAKORN, 2015; SANTOS et al., 2016), apontam para um padrão de comportamento clínico laboratorial mas não estabelecem claramente esta relação.

Esta dissertação se propôs verificar se existe relação entre plaquetopenia e alterações hematológicas e outros fatores como idade, sexo e raça em pacientes com dengue.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico

O principal mosquito transmissor da dengue, o *Aedes aegypti*, é originário do Egito, na África, e se espalhou para outras partes do mundo durante os séculos XV a XIX, período das grandes navegações, que aumentou o comércio de escravos (BRASIL, 2017a).

As primeiras epidemias de dengue foram descritas em 1979-1980 na Ásia, na África e na América do Norte. Na América do Sul, a primeira epidemia foi relatada na mesma época, no Peru (GUBLER, 2002).

São conhecidos quatros sorotipos do vírus da dengue (DENV): DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. O DENV-1 foi isolado em 1944, no Havaí, Estados Unidos; O DENV-2, foi isolado na Nova Guiné também em 1944 e o DENV-3 e DENV-4 foram isolados em 1957, ambos na Filipinas (GOULD e SOLOMON, 2008).

No Brasil, os primeiros relatos de dengue foram no fim do século XIX, em Curitiba (PR) e início do século XX, em São Paulo (SP) e Niterói (RJ). Os primeiros registros clínicos da ocorrência do vírus no país, com confirmação laboratorial aconteceu em 1981-1982 em Boa Vista (RR), quando foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV- 4 (BRASIL, 2017a).

Em 1986, ocorreu epidemia no Rio de Janeiro e em algumas capitais do nordeste, e desde então a dengue vem ocorrendo de forma contínua no Brasil (NOGUEIRA, et al., 2001).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a dengue como o problema de saúde coletiva mais importante dos últimos anos (WHO, 2009).

Atualmente, a doença é endêmica em mais de 141 países, apresentando-se predominantemente em países de clima tropical, subtropical e temperado (SHEPARD et al., 2016).

2.2 Contexto atual e dados epidemiológicos da dengue

Estima-se que aproximadamente entre 2,5 a 3,6 bilhões de pessoas viva em regiões endêmicas, com risco de ser infectadas pela doença. Em todo o mundo, cerca de

390 milhões de infecções ocorrem todos os anos (Figura 1), e desses, 96 milhões apresentam manifestações clínicas, dos quais 500 mil evoluem para dengue grave e 24 mil vão à óbito (SHEPARD et al., 2016; BHATT et al., 2013).

Das infecções que ocorrem no mundo, as Américas contribuem com 14%, dos quais mais da metade ocorrem no Brasil e no México (BHATT et al., 2013).

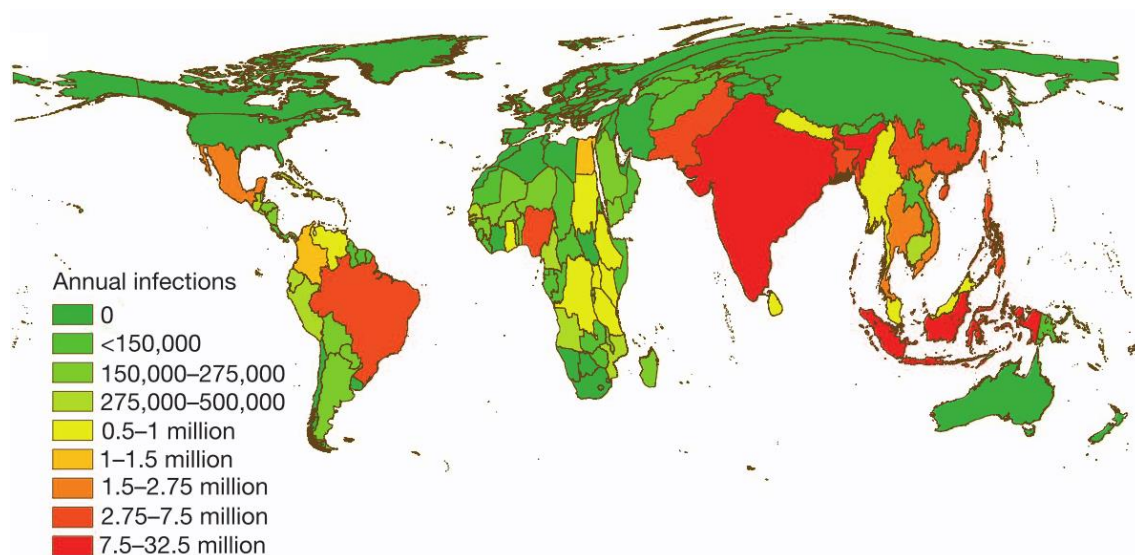


Figura 1: Mapa da população sob risco de transmissão de dengue e com áreas de atividade epidêmica. O mapa demonstra o número de infecções por ano por área nacional.

Fonte: Adaptado de BHATT et al., 2013

A população no Brasil é de aproximadamente 204 milhões de habitantes (BRASIL, 2015a), em 2014 foram notificados 589.107 casos suspeitos de dengue e 475 óbitos (BRASIL, 2015b).

A região sudeste é onde se concentra o maior número de casos notificados. São Paulo registrou o maior número de casos no país em 2014, no total foram 226.866 casos de dengue registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com destaque para municípios de Onde Verde/SP, Rio Claro/SP, Sorocaba/SP e Campinas/SP (BRASIL, 2015b).

A incidência da doença no país é maior durante os meses mais quentes do ano. As temperaturas mais elevadas e o aumento das chuvas aumenta a oferta de criadouros, favorecendo o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti* (CÂMARA et al., 2007).

2.3 Aspectos do vírus

O vírus da dengue é um arbovírus que pertence à família Flaviviridae, do gênero *Flavivirus* (FIGUEIREDO, 2012).

Pertencem ao gênero *Flavivirus*, cujo o protótipo é o vírus da febre amarela (YFV), cerca de 70 espécies de vírus, dos quais muitos são patógenos humanos, sendo a maior parte transmitidas por artrópodes, como o vírus da encefalite de Saint Louis (SLEV), o vírus Oeste do Nilo (WNV) e o vírus da Zika (ZIKV) (MACKENZIE, GUBLER e PETERSEN, 2004; TSAI, 2000; PETERSEN et al., 2016).

O vírus da dengue é um vírus esférico e envelopado, têm entre 40 - 50 nm de diâmetro, o RNA é de fita simples e polaridade positiva, o genoma possui 11 kb e codifica três proteínas estruturais e sete proteínas não-estruturais (GREEN e ROTHMAN 2006).

As proteínas estruturais que compõem o vírus da dengue são: o capsídeo (C), que constitui o nucleocapsídeo, a proteína de membrana (M), que é um fragmento proteolítico de sua percussora (a prM - proteína percussora de membrana) e a glicoproteína do envelope (E), envolvida na ligação ao receptor e na ativação dos anticorpos (GUZMÁN et al., 2010).

No estágio de montagem final, quando há amadurecimento do vírus, a prM é clivada resultando em um rearranjo das proteínas M e E, que ficarão ancoradas na bicamada lipídica do envelope viral (GUZMÁN et al., 2010; KUHN et al., 2002).

As proteínas não-estruturais são: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5, e estão relacionadas à replicação e infecção viral (GREEN e ROTHMAN, 2006; SANTOS, ROMANOS e WIGG, 2000).

As propriedades antigênicas distinguem entre si nos quatro sorotipos do vírus da dengue. Cada um compartilha cerca de 65% do genoma, e apesar da diferença genética, todos causam sintomas semelhantes (NOGUEIRA, MIAGOSTOVICH e SCHATZAMAYR, 2000).

A imunidade para um mesmo sorotipo é permanente (homóloga). Contudo, a imunidade cruzada (heteróloga), existe temporariamente, por dois ou três meses (GUZMÁN et al., 2010).

A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção por dengue aguda pode ser primária, ocorrendo em pessoas não expostas ao flavivírus, onde os anticorpos Imunoglobulinas G (IgG) e Imunoglobulinas M (IgM) se elevam lentamente, ou

secundária, que acontece em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiveram infecção prévia por flavivírus no qual o título de anticorpos IgG se eleva rapidamente, com aumento menos marcado de anticorpos IgM (HIEN et al., 2010; AYE et al., 2014).

2.4 Interação do vírus com o vetor

O principal vetor da dengue no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti*, no entanto, existem outros vetores do gênero *Aedes*, como o *Aedes albopictus*, o *Aedes polynesiensis* e o *Aedes scutellaris* (GUBLER, 1998).

O ciclo de vida do *Aedes aegypti* compreende quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto, Figura 2.

O *Aedes aegypti* é um mosquito pequeno de aproximadamente 0,5 cm de comprimento, possui cor preta e listras brancas nas pernas, dorso e cabeça.

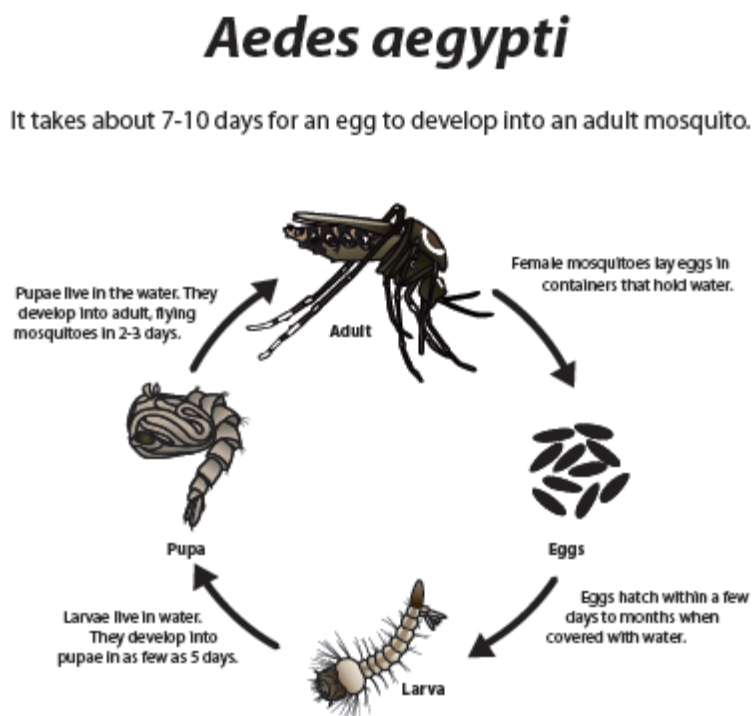


Figura 2: Ciclo de vida do *Aedes aegypti*.

Fonte: USA, 2016a

Vive em áreas urbanas e a infestação é mais intensa em áreas de alta densidade populacional, principalmente em espaços urbanos com ocupações

desordenadas, não planejadas, devido às facilidades de reprodução, pois a fêmea deposita seus ovos na parede de reservatórios artificiais com água limpa e parada como as que são encontradas em vasos de flores, pneus, baldes, garrafas, beirais de telhado, caixas d'água abertas (TSAI, VAUGHEN e SOLOMON, 2005).

O ciclo de transmissão da dengue inicia-se quando a fêmea do mosquito *Aedes aegypti* faz repasto de sangue infectado. Como ocorre com a maioria dos mosquitos, apenas a fêmea é hematófaga. O vírus se multiplica no intestino médio do vetor e infecta outros tecidos chegando as glândulas salivares, estando o mosquito apto a transmitir o vírus depois de oito a 12 dias de incubação extrínseca, sendo capaz de transmitir a doença até o fim de sua vida, cerca de 30 a 45 dias (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017c).

Os *Aedes* possuem susceptibilidade e capacidade de veicular horizontalmente e de transmitir verticalmente os quatro sorotipos DENV (MONCAYO et al., 2004).

2.5 Interação do vírus com humanos

Após o contato com o humano, os vírus penetram na pele por endocitose, circulam pela corrente sanguínea, infectando os leucócitos (responsáveis pela defesa do organismo e produção de leucócitos), sendo o alvo primário da dengue os macrófagos e monócitos, além de infectarem as células do endotélio (ALHOOT, WANG e SEKARAN, 2011; BRASIL, 2017c; GUBLER, 1998; GUZMÁN e KOURI, 2002; WHITEHORN e SIMMONS, 2011).

No segundo ou terceiro dia após a inoculação dos vírus pelo mosquito, os vírus replicam-se nos linfonodos, e depois disseminam-se por via hemática, no interior das células mononucleares, nas células dendríticas (células de Langerhans) ou livre pelo plasma (TSAI, 2005; WU et al., 2010).

Quando infectadas, as células mononucleares liberam citocinas, que são as responsáveis por causar a febre e o mal-estar (TSAI, VAUGHN e SOLOMON, 2005). A mialgia é resultante da infecção dos miócitos pelo DENV. Os danos endoteliais causados pelos vírus geram pequenos focos hemorrágicos, por exemplo, petéquias (WU et al., 2000).

O período de incubação do vírus varia entre três à 14 dias, sendo, em média de três à sete dias, Figura 3 (BRASIL, 2016b).

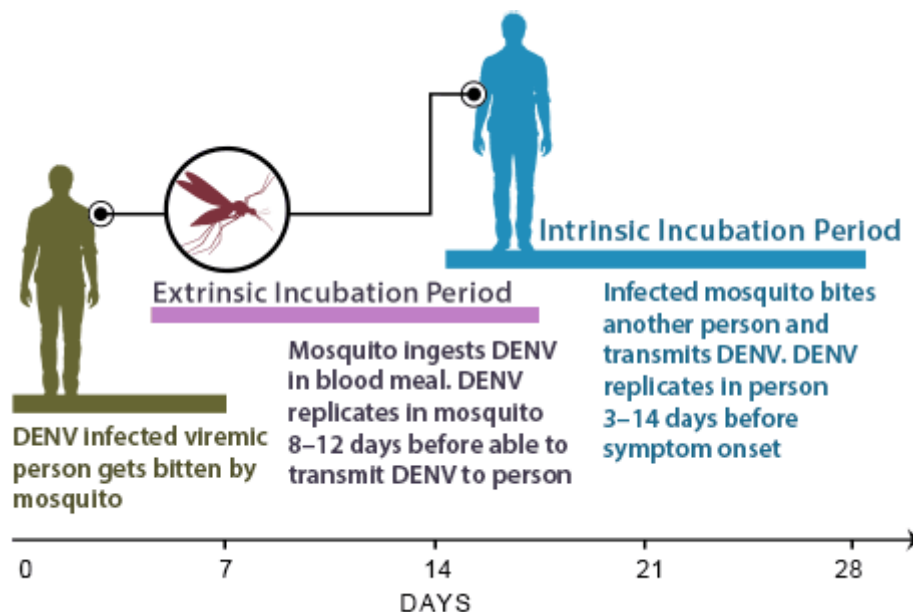


Figura 3: Período de incubação extrínseco e intrínseco do DENV.

Fonte: USA, 2017a

2.6 Classificação clínica da Dengue

Em 1997, a OMS instituiu os termos febre da dengue, febre hemorrágica da dengue e síndrome do choque da dengue para classificar a doença quanto aos seus sinais, sintomas e gravidade (WHO, 2012). Contudo, tais termos foram substituídos em 2009, e a nova classificação, adotada pelo Brasil em 2014, passou a ser dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave, Figura 4 (WHO, 2009).

2.7 Fases da Dengue

As infecções pelo DENV podem ser assintomática (cerca de 80%) ou sintomática (WHITEHORN e FARRAR, 2010). As infecções sintomáticas possuem amplo espectro clínico, variando desde uma doença febril indiferenciada à manifestações graves, sem ou com hemorragias, que podem levar a óbito (BRASIL, 2016b). Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação.

O primeiro sintoma da dengue é a febre (39°C à 40°C) de início súbito com duração média de sete dias, normalmente associada à cefaleia, às mialgias, às artralgias, à dor retroorbitária e à petéquias com prova do laço positiva (TOLLE, 2009; SINGHI, KISSOON e BANSAL, 2007).

O exantema maculopapular está presente em 50% dos casos. Atinge face, tronco e membros, inclusive plantas dos pés e palmas de mãos, podendo apresentar-se sob outras formas com ou sem prurido, após o desaparecimento da febre (BRASIL, 2016b).

A infecção pelo vírus da dengue resulta em uma variedade de sintomas que podem ser confundidas outras com doenças exantemáticas, dificultando o diagnóstico de doenças infecciosas virais e consequentemente, sendo mal conduzidas (FIGUEIREDO, 2004).

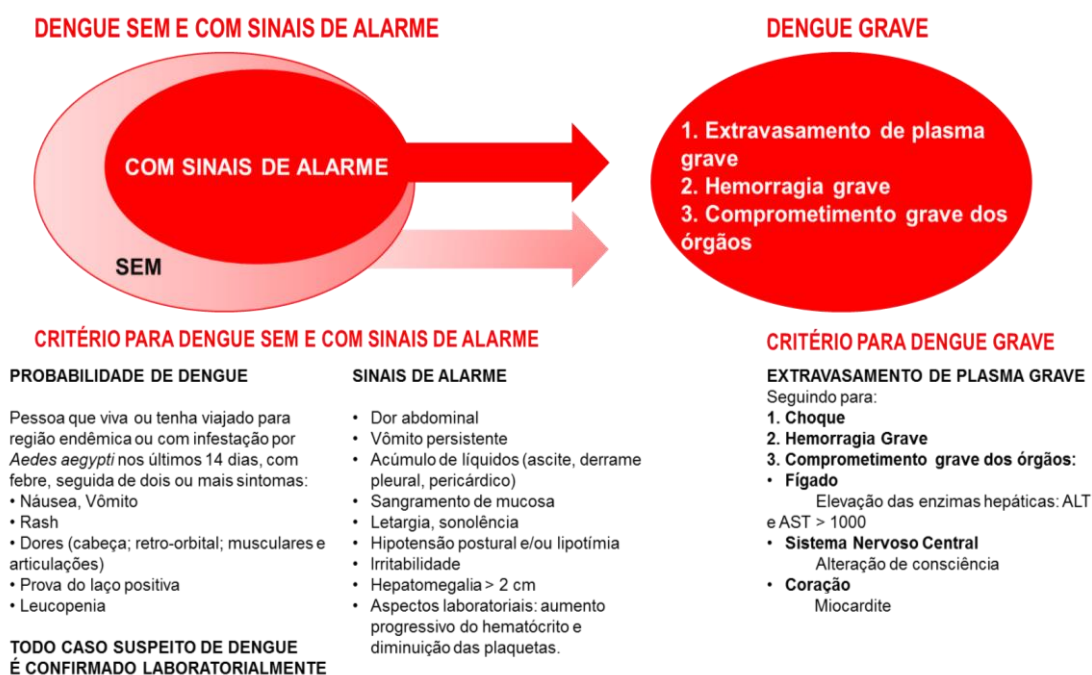


Figura 4: Classificação da dengue de acordo com sinais e sintomas.

Fonte: CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, 2014

Inapetência, náuseas e vômitos também podem estar presente durante essa fase (BRASIL, 2013a).

No geral, a maioria dos pacientes se recuperam e apresentam melhoras gradativas após a fase febril (BRASIL, 2016b).

Os pacientes que se encontram na fase crítica devem ser constantemente observados, e medidas de suporte devem ser imediatamente adotadas, pois nesta fase a doença pode evoluir para forma grave em pouco tempo (BRASIL, 2016b).

Durante a fase crítica aparecem os sinais de alarme, que devem ser rotineiramente valorizados (MARTINA, KORAKA e OSTERHAUS, 2009).

A infecção pelo DENV ativa mediadores inflamatórios que danificam o endotélio vascular, aumentando a porosidade capilar, favorecendo ao extravasamento plasmático, do endotélio para o tecido, ocasionando ascite e derrame pleural (ALOIA et al., 2015).

Tanto a ascite quanto o derrame pleural podem ser detectados clinicamente, em função da quantidade excessiva de fluídos acumulados e confirmados por exames de imagem (BRASIL, 2016b).

As plaquetas são células que pertencem ao sistema de circulação, sendo a primeira linha de defesa contra sangramentos. Ao tentar eliminar o DENV, o organismo produz anticorpos que destroem as plaquetas, diminuindo o número de plaquetas circulantes no sangue (OLIVEIRA et al., 2010).

O processo hemorrágico deve-se também à capilaridade generalizada induzida pelas citocinas, em especial os fatores de necrose tumoral (TNF), as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10) e Interferon γ (IFN - γ), que estão aumentados, facilitando assim o extravasamento de plasma (XAVIER et al., 2014).

O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido por meio do extravasamento, o que geralmente ocorre entre os dias quatro ou cinco (com intervalo entre três a sete dias) de doença, geralmente precedido por sinais de alarme (BRASIL, 2016b).

Durante a dengue, o choque é de curta duração e rápida instalação, e caracteriza a dengue grave, comprometendo o funcionamento de outros órgãos como o fígado, os rins, os pulmões, o baço, o coração e o sistema nervoso central, levando o paciente à óbito em poucas horas ou à sua recuperação, quando as medidas antichoque são usadas com êxito (PAESSLER e WALKER, 2013; BRASIL, 2016b).

Em pacientes que passaram pela fase crítica, ocorrerá a reabsorção gradual do conteúdo extravasado acompanhada de progressiva melhora clínica (BRASIL, 2016b).

Reconhecer os sinais e sintomas de alerta da dengue permite o manejo adequado e melhora no prognóstico dos pacientes (MARTINA, KORAKA e OSTERHAUS, 2009).

Infecções por DENV apresentam amplo espectro clínico, e são facilmente confundida com outras doenças infecciosas, sendo necessário a confirmação do diagnóstico clínico da dengue por confirmação laboratorial (GUZMÁN, GARCIA e KOURI, 2008; USA, 2016d).

2.8 Aspectos laboratoriais

Os métodos utilizados para diagnóstico da dengue, recomendados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), são baseados em sorologia ou pela detecção do vírus ou de antígenos virais (USA, 2016d; PULL et al., 2012; POTTS et al., 2010).

ELISA IgM

ELISA é um método imunoenzimático que permite a detecção de anticorpos específicos e é usado no diagnósticos de doenças que induzem a produção de imunoglobulinas, como a dengue. O ELISA IgM apresenta positividade à partir do sexto dia da doença, sendo detectável por aproximadamente 90 dias após a infecção. Entretanto, apesar de diagnosticar a doença, não define o sorotipo DENV, Figura 5 (USA, 2016d).

ELISA IgG

Assim como o ELISA IgM, o ELISA IgG baseia-se na detecção de anticorpos, e também não permite a definição do sorotipo, porém este método costuma positivar à partir do nono dia da doença em infecções primárias e detecta à partir do primeiro dia em infecções secundárias, permanecendo em ambas infecções detectável por toda vida (GUZMÁN, et al., 2010).

O ELISA IgG pode apresentar reação cruzada com as IgGs de outros flavivirus, seja por infecção prévia, como vírus do Nilo Ocidental ou da encefalite japonesa, ou por imunização, por exemplo, pela vacina da febre amarela, podendo o resultado para dengue ser falso positivo (USA, 2016d).

ELISA IgM e IgG

Consiste em um teste rápido que baseia-se na detecção qualitativa e diferencial de anticorpos IgM e IgG, permite diagnóstico ou descarte, em curto intervalo de tempo, apresentando positividade à partir do quinto dia da doença (USA, 2016e).

NS1

Trata-se de um teste qualitativo, específico para infecções por dengue, usado na detecção da antigenemia da proteína não-estrutural 1 (NS1), presente na fase inicial da infecção. Consegue detectar à partir do primeiro ao sétimo dia do início dos sintomas, permitindo diagnóstico rápido (GUZMAN et al., 2010; GUZMAN e KOURI, 1996).

O seu desempenho é equivalente ao RT - PCR, porém não permite a identificação do sorotipo (BRASIL, 2016b).

O uso da proteína NS1 é de alta especificidade (82 a 100%) e moderada sensibilidade (mediana 64%, intervalo de 34 - 72%). Quando comparada com as infecções primárias, as infecções secundárias apresentam sensibilidade menor (GUZMÁN et al., 2010; CHATERJI et al., 2011).

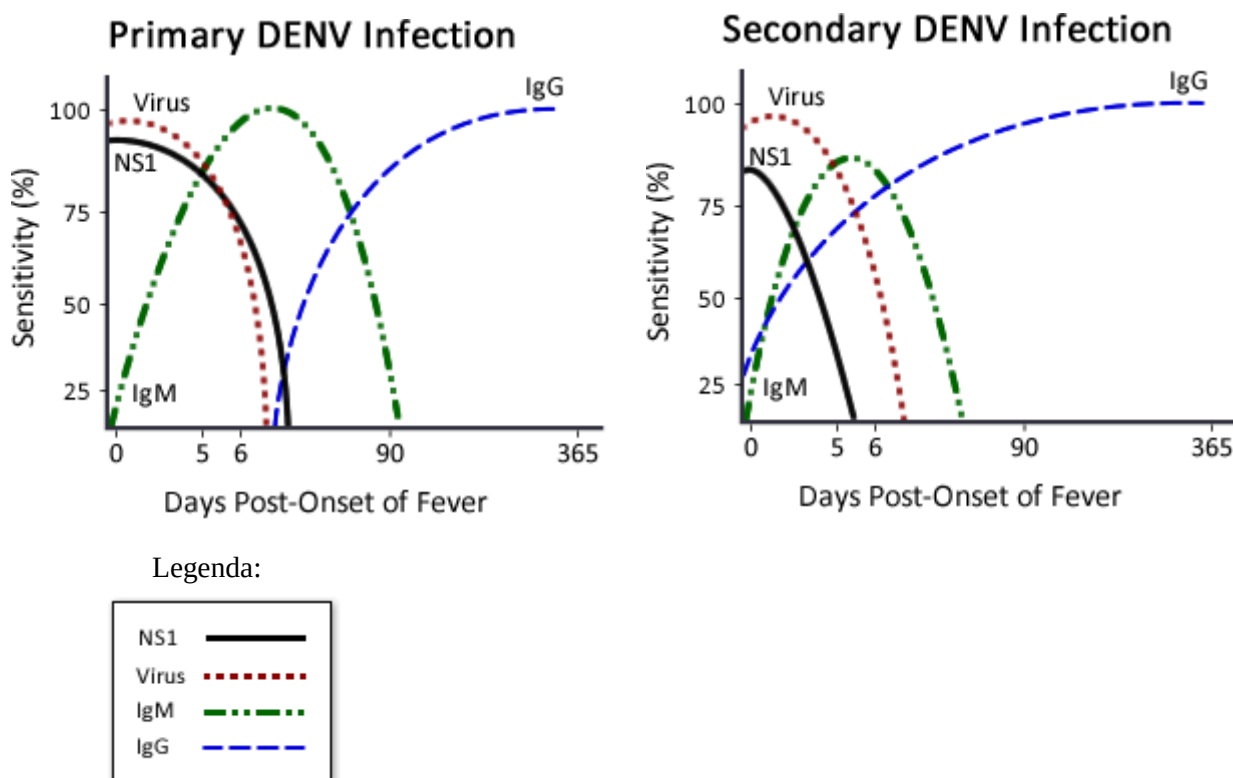


Figura 5: Infecção primária e secundária pelo vírus da dengue.

Fonte: USA, 2017b

RT-PCR

O RT-PCR é uma reação da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase (USA, 2016f; SIMMONS et al., 2012; SCHMITTGEN e LIVAK, 2008).

O hemograma na dengue não apresenta diferença da maioria das infecções provocadas por outros vírus (XAVIER, 2014).

Os principais elementos sanguíneos que podem sofrer alterações durante a infecção por dengue são os leucócitos, o hematócrito e as plaquetas (BRASIL, 2013a).

Leucócitos

A leucopenia (contagem de leucócitos abaixo de 4.000 células por mililitro) é um achado usual na dengue com sinais de alarme, sendo uma das primeiras alterações detectável em exames laboratorial (ARAGÃO et al., 2013; AYYUB et al., 2006; WICHMANN et al., 2006).

Conforme a evolução da infecção, apresenta-se de maneira intensa, com contagem inferior à 2.000 leucócitos (BRASIL, 2002).

Hematócrito

Na dengue grave, o aumento do hematócrito indica o extravasamento de plasma em hemoconcentração, é fundamental para identificação da dengue grave com manifestações hemorrágicas, sendo também importante no acompanhamento da resposta à hidratação (RANJIT e KISSOON, 2011).

Estipula-se como valores normais de hematócrito em crianças, mulheres e homens adultos os valores de 38%, 40% e 45%, respectivamente (BRASIL, 2002).

Plaquetas

As plaquetas ou trombócitos são células sanguíneas achatadas, anucleadas, formadas pela medula óssea à partir da fragmentação dos megacariócitos.

A principal função das plaquetas é a formação de coágulos. Participam na formação da rolha hemostática, e são ativadas pela exposição ao colágeno. Após a ativação, ocorre aderência das plaquetas ao endotélio lesado, onde acumulam-se e ligam-se entre si, formando um trombo estabilizado (MICHELSON, 2007). Uma pessoa normal, adulto ou criança, possui entre 150.000 à 400.000 mm^3 /plaquetas/sangue (NAOUM e NAOUM, 2008).

Quando as plaquetas estão acima do valor de referência, ocorre a plaquetose. Apesar de ser frequentemente assintomática, a plaquetose, pode provocar predisposição à trombose (BRASIL, 2016b). Plaquetas abaixo de 150.000 mm^3 /sangue caracterizam a plaquetopenia (NAOUM e NAOUM, 2008), que pode ocorrer por vários motivos, como:

- **Diminuição da produção de plaquetas pela medula óssea** - Ocorre em doenças como aplasia medular, leucemia, quimioterapia (aplicada nos tratamentos de câncer, infiltração de células malignas, hipoplasia megacariocítica congênita, fibrose e falta de nutrientes (desidratação, cobalamina, toxicidade à niacina ou ácido fólico).
- **Aumento do sequestro esplênico** - As plaquetas circulam pelo sangue em média por 10 dias. Após esse período, elas são retirada e destruída pelo baço. A esplenomegalia

eleva a quantidade de plaquetas retidas no baço, aumentando a lise plaquetária, frequentemente causada pela hipertensão porta, linfoma e doença de Gaucher.

- **Durante a gravidez** - Síndrome HELLP, doença rara que surge durante a gravidez, de difícil diagnóstico, caracterizada por hemólise, alteração das enzimas hepáticas e plaquetopenia.
- **Efeitos colaterais à medicamentos** - Muitos medicamentos apresentam risco de induzir a supressão medular da produção de plaquetas, como diuréticos tiazídicos, estrogênios, anti-histamínicos, sedativos hipnóticos, anticonvulsivante, sulfatiazol e interferon.
- **Aumento da destruição das plaquetas** - As plaquetas podem ter sua vida encurtada devido à púrpura trombocitopênica trombótica, vasculites, síndrome hemolítico-urêmica, coagulação intravascular disseminada e próteses cardíacas.
- **Vírus e bactérias** - Viremias, bacteriemias e doenças infecciosas como Doença de Lyme e dengue podem destruir as plaquetas (FIEBACH et al., 2007).

Os possíveis mecanismos envolvidos entre a dengue e a plaquetopenia é a ação direta do DENV inibindo a hematopoese e o aumento da destruição periférica das plaquetas, o que altera a diferenciação e por consequência a capacidade proliferativa (NAKAO, LAI e YOUNG, 1989; HOTTZ et al., 2011).

2.9 Hipótese e justificativa

A dengue é uma infecção dinâmica, e o paciente pode evoluir de um estágio para outro em poucas horas.

As plaquetas são elementos que integram o processo de coagulação sanguínea, e devem ser constantemente monitoradas em pacientes com dengue.

O comprometimento vascular, a disfunção plaquetária, os distúrbios na coagulação sanguínea e a plaquetopenia podem levar a manifestações hemorrágicas, favorecendo o agravamento, e o óbito por dengue.

A compreensão de quais fatores levam alguns indivíduos apresentarem maiores chances de desenvolverem a plaquetopenia e outros não, durante as infecções por dengue, contribuirá com a instituição do manejo adequado aos pacientes suspeitos, afim de evitar as complicações advindas da dengue e óbito.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar os fatores que estão associados a plaquetopenia em pacientes com dengue.

3.2 Objetivos específicos

Estimar a frequência de alterações hematológicas em pacientes com dengue.

Identificar se há alguma alteração hematológica que esteja associado a plaquetopenia.

4. MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Estudo de caso-controle.

4.2 Cenário

O estudo utilizou-se de informações provenientes do município de Campinas, São Paulo (Figura 6).

Com população de 1.080.113 habitantes (IBGE, 2017) Campinas têm enfrentado consecutivas epidemias de dengue (SÃO PAULO, 2017), assim, o ano de referência deste estudo foi 2014, no qual foram notificados 48.290 casos de dengue (BRASIL, 2015b).

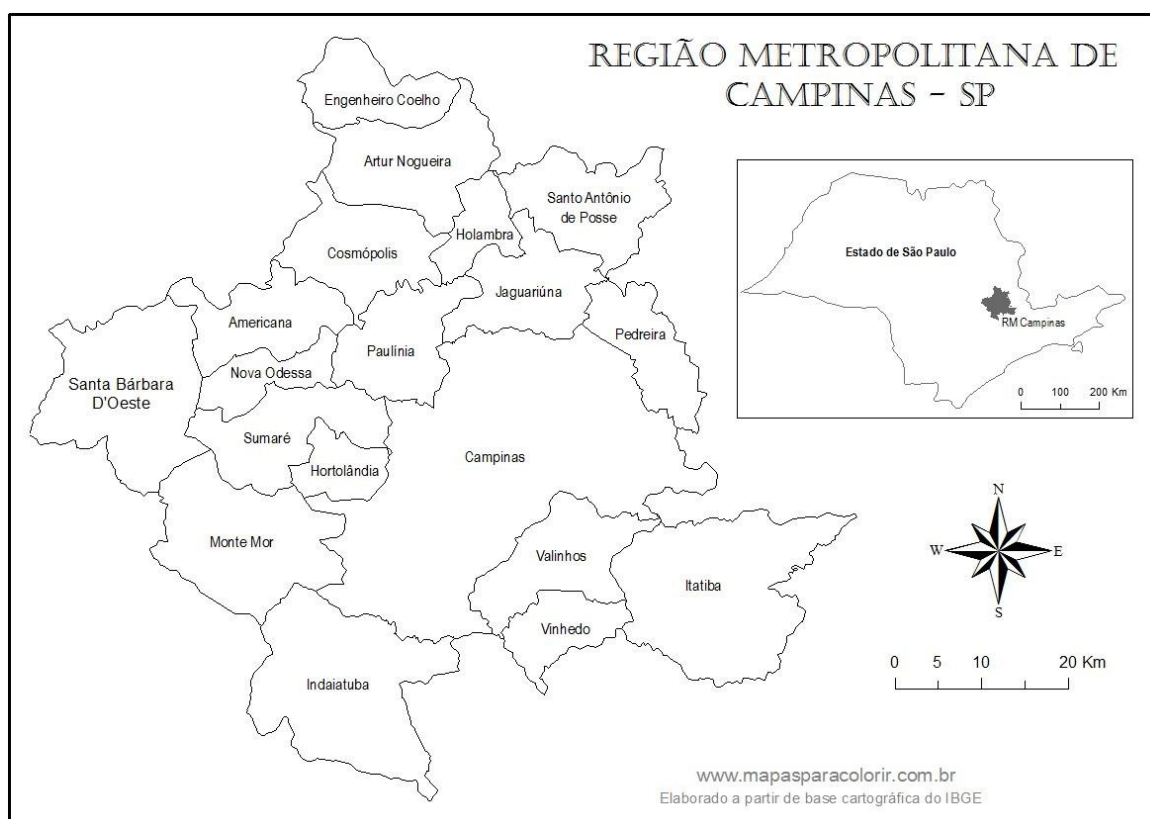


Figura 6: Localização do município de Campinas, São Paulo

Fonte: SÃO PAULO, 2017.

4.3 Participantes

4.3.1 Critérios de elegibilidade

4.3.1.1 Critério de inclusão

Foram incluídos todos os casos de dengue notificados e registrados em 2014 no SINAN em Campinas, com confirmação laboratorial positiva para dengue por ELISA ou sorologia IgM. Os casos foram compostos por pacientes com plaquetopenia ($150.000/\text{mm}^3$). Os controles, pacientes com resultados de plaquetas dentro da normalidade (de $150.000/\text{mm}^3$ a $400.000/\text{mm}^3$).

4.3.1.2 Critério de exclusão

Foram excluídos todos os pacientes com dados incompletos (ausência de confirmação laboratorial e hemograma), pacientes com confirmação laboratorial negativo para dengue e pacientes com resultados de plaquetas acima de $400.000/\text{mm}^3$ (plaquetose).

4.3.2 Pareamento dos casos e controles

Foram considerados todos os registros do SINAN e dos hemogramas do Laboratório Municipal de Campinas. O número de casos e de controles foi definido pelos registros que conseguiram ser pareados, ou seja, o paciente teria que estar disponível no SINAN, na relação dos casos confirmados laboratorialmente e nos hemogramas.

4.4 Variáveis

As variáveis preditoras incluíram as alterações hematológicas, detectadas por meio de hemograma, provenientes do LMC.

Para leucopenia, considerou-se os valores de referência abaixo de $4.500/\mu\text{L}$. Para os demais, os valores considerados estão descritos a seguir na Figura 7 (NAOUM e NAOUM, 2008).

Para cada variável do eritrograma foi verificada se as alterações foram abaixo ou acima dos valores de referência, para adultos.

Sexo, idade, etnia e escolaridade são potenciais variáveis confundidoras que foram tratadas na análise estatística.

Eritrograma	1 a 24 meses	3 a 15 anos	Adulto masculino	Adulto feminino
Eritrócitos (x10⁶)	4.0 - 4.9	4.0 - 5.1	4.5 - 6.1	4.0 - 5.4
Hemoglobina (g/dL)	10.3 - 12.7	11.5 - 14.5	12.8 - 16.3	11.3 - 14.5
Hematócrito (%)	33 - 41	34 - 42	40 - 54	36 - 48
HCM (pg)	25 - 29	26 - 29	27 - 29	27 - 29
VCM (fL)	75 - 90	77 - 90	77 - 92	77 - 92
CHCM (g/dL)	30 - 35	30 - 35	30 - 35	30 - 35
RDW (%)	10 - 15	10 - 15	10 - 15	10 - 15

Figura 7: Valores mínimos e máximos de eritrocitários, conforme faixa etária e sexo masculino e sexo feminino.

Fonte: NAOUM e NAOUM, 2008

4.5 Fonte dos dados

Os dados utilizados nesse estudo foram provenientes de duas fontes de informação do Departamento de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde de Campinas: (1) Sistema de Informação de Agravos e Notificações (SINAN), para identificação dos pacientes notificados com dengue; e o (2) Laboratório Municipal de Campinas (LMC), para localização dos resultados dos exames laboratoriais de confirmação de infecção por dengue e hemogramas dos pacientes.

O SINAN é um sistema on-line, alimentado, principalmente, pelas notificação e investigação de casos de doenças e agravos nos municípios, que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria nº 204, de 17 de Fevereiro de 2016).

O acesso ao SINAN é restrito à população, no entanto, para este estudo os dados dos pacientes com diagnóstico clínico para dengue atendidos em Campinas, no anos de 2014, foram compilados em uma única planilha, no Microsoft Excel.

Dados dos pacientes, como idade e sexo e dados demográficos como etnia escolaridade foram obtidos à partir do SINAN.

Os exames de confirmação para dengue (ELISA, Sorologia IgM ou NS1) foram realizados no Instituto Aldofo Lutz, e os resultados foram repassados em diversas planilhas, conforme a ordem de realização dos exames, ao Departamento de Vigilância Epidemiológica.

A análise dos hemogramas foram realizados no LMC, e os resultados foram emitidos em *Portable Document Format* (PDF), e posteriormente passados para o Microsoft Excel.

4.6 Vieses

Registros administrativos não tem finalidade de pesquisa. Devido a isso, depende das condições técnico-operacionais do sistema de vigilância epidemiológica, no município, para detectar, notificar, investigar e realizar testes laboratoriais específicos para a confirmação diagnóstica de casos de dengue. Adicionalmente, pode apresentar subnotificação devido a dificuldades para identificar as formas clínicas leves e moderadas, que constituem a maioria dos casos de dengue. Para contornar tal fato, a pesquisa foi restrita aos casos com confirmação laboratorial.

Quanto a seleção dos sujeitos de pesquisa, o projeto adota um processo de amostragem não probabilístico. Pessoas com dengue podem não ter procurado ou ter tido acesso aos serviços de saúde no município. É possível que, apesar da obrigatoriedade, alguns profissionais não tenham notificado a suspeita de dengue ou a mesma perdeu-se ao longo do processo. Apesar da precisão laboratorial ser elevada de sensibilidade (de mediana 64% e intervalo de 34 a 72%) e especificidade (de mediana 90% e intervalo de 82 a 100%) (GÚZMAN, et al., 2010) é possível que casos confirmados sejam de pessoas com outras doenças (falso-positivo), causadas por outros arbovírus.

4.7 Tamanho da amostra

Para detectar se a amostra foi de tamanho suficiente para as análises, assumiu-se que a plaquetopenia estaria presente em 50 % da população e que as variáveis preditoras teriam o odds ratio em 1,8. Com poder de 80% e significância em 5%, calculou-se que a amostra deveria ser de no mínimo 378 pessoas.

4.8 Análise estatísticas

A análise das notificações e de confirmação laboratorial de dengue foi realizado de maneira determinística (MORAIS, 2013).

Todas as variáveis foram descritas e estratificadas pela presença ou ausência de plaquetopenia (variável dependente). Testes foram usados para detectar diferenças entre as variáveis independentes: sexo, idade, etnia, escolaridade e as alterações hematológicas: leucócitos, eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, hemoglobina corpuscular média (HCM), volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e *Red Cell Distribution Width* (RDW): chi-quadrado para variáveis categóricas (ZHU et al., 2015).

O *odds ratio* ajustado foi calculado por meio de regressão logística, o qual foi ajustado por sexo, idade e dia da coleta das amostras e computou os intervalos de confiança à 95% (IC 95%).

Avaliou-se a interação entre variáveis significativas (do hemograma) com a plaquetopenia e procedeu-se aos mesmos cálculos descritos acima (OR ajustado, análise de sensibilidade).

Com respeito aos dados incompletos, presente nos registros a serem consultados, as análises foram restritas aos indivíduos com completude das informações necessárias (ZHU et al., 2015). Nenhum dado foi imputado ou atribuído à observação. Em todos os cenários, procedeu-se a análise de sensibilidade por técnica de reamostragem (bootstrap) (MORSHED; TORNETTA e BHANDARI, 2009).

Foi calculado medianas para comparar as variáveis do hemograma.

As análises foram realizadas utilizando o STATA versão 14.1.

4.9 Aspectos éticos e potenciais conflito de interesse

Este estudo (ANEXO A) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP, em 08 de Outubro de 2015, conforme a Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Nenhum dos membros desse estudo (pesquisadora principal e colaboradores) receberam apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora e declaram não possuir conflitos de interesse

5. RESULTADOS

5.1 Composição da amostra

Os pacientes potencialmente elegíveis foram considerados todos aqueles que tinham registro no SINAN (n=48.290). Desses pacientes, 40.417 não atenderam o critério de inclusão e 7.336 atenderam ao critério de exclusão, sendo 387 pacientes incluídos nas análises, 156 casos e 231 controles, conforme Figura 8.

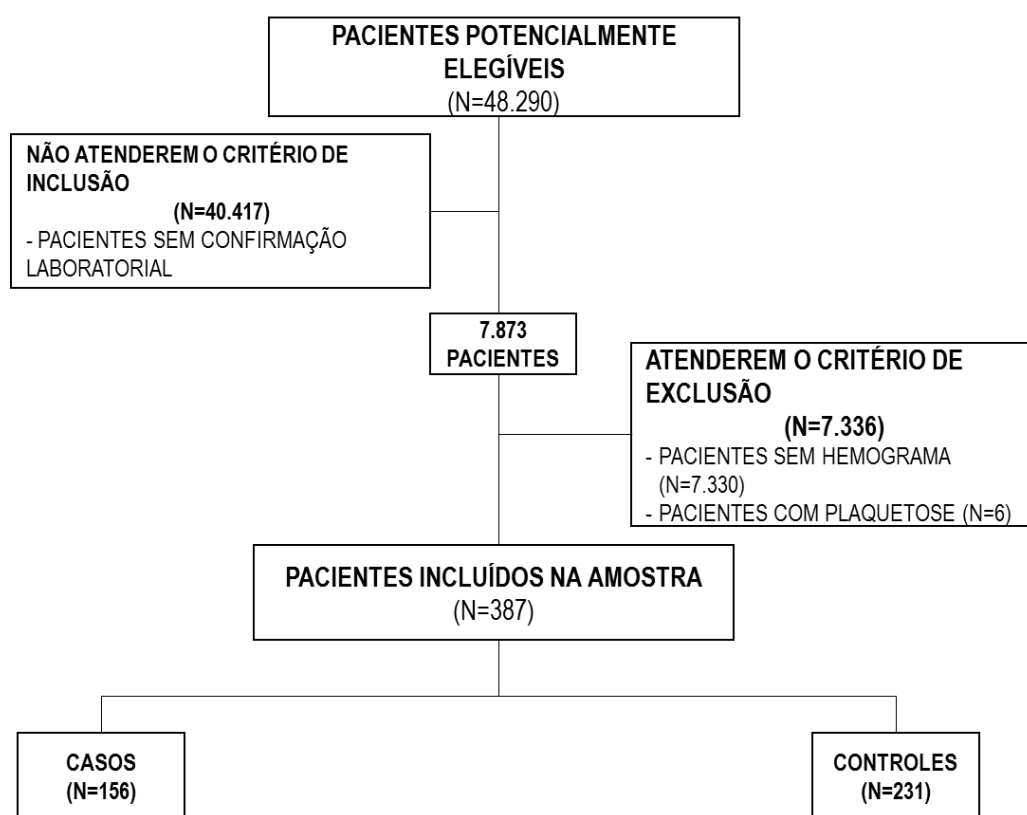


Figura 8: Processo de composição da amostra.

A idade média dos participantes foi $35,7 \pm 19,0$ anos os quais eram compostos por 168 homens, 31,7% por pretos/pardos/indígenas e 71,4 % não completaram o ensino médio, conforme o SINAN.

Dos 387 pacientes investigados, 52,4% realizaram a coleta de sangue no período de 0-3 dias após o início dos primeiros sintomas, seguidos de 37,0% que tiveram o sangue coletado entre os dias 4-8 e 10,6% tiveram o sangue coletado pós 9 dias do início dos sintomas. A grande maioria dos pacientes realizou mais de um hemograma durante o período.

A prevalência de plaquetopenia foi 40,3% (IC 95% 35,5-43,5) entre os casos confirmados, mediana 109.000, intervalo interquartil (IQQ) 89,7 – 126,2.

Os seguintes fatores indicaram associação com a plaquetopenia: sexo masculino Os seguintes fatores indicaram associação com plaquetopenia: sexo masculino, OR 1,77 (IC 95% 1,16-2,71, $p = 0,001$); idade entre 46 - 54 anos, OR 2,20 (IC 95% 1,15 - 4,21, $p=0,001$); idade ≥ 65 anos, OR 3,02 (IC 95% 1,40-6,50, $p=0,001$), Tabela 2.

Na determinação da mediana dos valores dos parâmetros hematológicos, verifica-se que apenas RDW e VCM não apresentam diferenças significantes ($p<0,05$). Com exceção da contagem de leucócitos mediana 3.750 (IIQ 2.790 - 4.725) nos casos, com valores inferiores ao controle 5.760 (interquartil 4.480-7.520), hematócrito mediana 42,5 (IIQ 40,6 - 44,9), contagem de eritrócitos mediana 4,89 (IIQ 4,60 - 5,19), hemoglobina mediana 14,50 (IIQ 13,33 - 15,28) e HCM mediana 29,60 (IIQ 28,55 - 30,50) dos pacientes com plaquetopenia tiveram valores superiores aos pacientes controles $p<0,05$. Os valores de contagem de leucócitos diminuídos, CHCM e HCM elevados são estatisticamente diferentes entre casos e controles, Tabela 3.

5.2 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade por bootstrap mostra que as características sócio demográficas: sexo masculino e idade superior à 60 anos e as características hematológicas, leucopenia e HCM elevado permaneceram significantes após os fatores associados à plaquetopenia.

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes com dengue confirmado associadas à plaquetopenia.

	N (%) dos Casos (156)	N (%) dos Controles (231)	Odds ratio não - ajustado (IC 95%)*	Valor p	Odds ratio ajustado** (IC 95%)*	Valor p	Análise de sensibilidade
Sexo							
Feminino	77 (49,4)	141 (61,3)	1,00		1,00		
Masculino	79 (50,6)	89 (38,7)	1,63 (1,08 - 2,45)	0,021	1,77 (1,16 - 2,71)	0,008	0,007
Idade (anos):							
0 - 17	23 (14,7)	54 (23,4)	1,00		1,00		
18 - 45	74 (47,4)	112 (48,5)	1,55 (0,88 - 2,74)	0,131	1,71 (0,95 - 3,06)	0,072	0,005
46 - 64	43 (27,5)	52 (22,5)	1,94 (1,03 - 3,66)	0,040	2,20 (1,15 - 4,21)	0,018	0,009
65 anos ou mais	16 (10,3)	13 (5,6)	2,89 (1,20 - 6,96)	0,018	3,02 (1,40 - 6,50)	0,005	0,002
Etnia							
Branco/Amarelo	75 (62,0)	130 (72,6)	1,00		1,00		
Preto/Pardo/Indígena	46 (38,0)	49 (27,4)	1,63 (0,99 - 2,66)	0,053	1,63 (0,98 - 2,70)	0,058	0,070
Escolaridade							
Fundamental incompleto	26 (36,1)	46 (43,4)	1,00		1,00		
Médio incompleto	21 (29,2)	34 (32,1)	1,09 (0,53 - 2,26)	0,811	1,18 (0,54 - 2,58)	0,677	0,651
Superior incompleto	17 (23,6)	22 (20,8)	1,37 (0,62 - 3,03)	0,441	1,22 (0,49 - 3,04)	0,667	0,665
Superior completo	8 (11,1)	4 (3,8)	3,54 (0,97 - 12,89)	0,055	3,34 (0,86 - 13,04)	0,082	0,154

* Intervalo de Confiança à 95%.

** Odds ratio ajustado por sexo, idade e dia após a coleta.

Tabela 2: Alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmado associados à plaquetopenia.

	N (%) dos Casos (156)	N (%) dos Controles (231)	Odds ratio não - ajustado (IC 95%)*	Valor p	Odds ratio ajustado** (IC 95%)*	Valor p	Análise de sensibilidade
Leucócitos							
Sem alteração	51(32,7)	172 (74,5)	1,00		1,00		
Com alteração	105 (67,3)	59 (25,5)	6,00 (3,84 - 9,38)	<0,001	6,85 (4,27 - 10,99)	<0,001	<0,001
Eritrócitos							
Sem alteração	141 (90,4)	205 (88,7)	1,00		1,00		
Com alteração	15 (9,6)	26 (11,3)	0,84 (0,43 - 1,64)	0,607	0,73 (0,37 - 1,47)	0,379	0,415
Hemoglobina							
Sem alteração	125 (80,1)	197 (85,3)	1,00		1,00		
Com alteração	31 (19,9)	34 (14,7)	1,44 (0,84 - 2,46)	0,185	1,50 (0,87 - 2,60)	0,145	0,208
Hematócrito							
Sem alteração	136 (87,2)	197 (85,2)	1,00		1,00		
Com alteração	20 (12,8)	34 (14,7)	0,85 (0,47 - 1,54)	0,597	0,81 (0,43 - 1,51)	0,507	0,550
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)							
Sem alteração	50 (32,0)	119 (51,5)	1,00		1,00		
Com alteração	106 (68,0)	112 (48,5)	2,25 (1,47 - 3,44)	<0,001	2,00 (1,29 - 3,12)	0,002	0,005
Volume Corpuscular Médio (VCM)							
Sem alteração	126 (80,8)	180 (78,0)	1,00		1,00		
Com alteração	30 (19,2)	51 (22,0)	0,84 (0,51 - 1,39)	0,500	0,84 (0,50 - 1,41)	0,508	0,549
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)							
Sem alteração	140 (89,7)	209 (90,5)	1,00		1,00		
Com alteração	16 (10,3)	22 (9,5)	1,09 (0,55 - 2,14)	0,812	0,93 (0,46 - 1,90)	0,849	0,886
Red Cell Distribution Width (RDW)							
Sem alteração	145 (93,0)	215 (93,1)	1,00		1,00		
Com alteração	11 (7,0)	16 (6,9)	1,02 (0,46 - 2,26)	0,962	1,03 (0,46 - 2,31)	0,948	0,955

* Intervalo de Confiança à 95%.

** Odds ratio ajustado por sexo, idade e dias após a coleta.

Tabela 3: Valores das alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmada associadas à plaquetopenia.

	Mediana (IIQ*)	N (%) dos Casos	Mediana (IIQ*)	N (%) dos Controles	Mediana (IIQ*)	P (valor)&
Leucócitos	4.800 (3.480-6.560)	156 (100)	3.750 (2.790-4.725)	231 (100)	5.760 (4.480 - 7.520)	0,0001
Abaixo		107 (68,6)	3.160 (2.510 - 3810)	59 (25,5)	3.710 (3.020 - 4220)	0,0041
Normal		48 (30,8)	5.300 (4.822 - 6390)	159 (68,8)	6.410 (5.480 - 7570)	0,0002
Elevado		1 (0,6)	12.500 (12.500 – 12.500)	13 (5,6)	12.690 (11.820 - 15.845)	0,1069
Eritrócito	4,76 (4,50 - 5,10)	156 (100)	4,89 (4,60 - 5,19)	231 (100)	4,68 (4,44 - 5,03)	0,0005
Abaixo		3 (1,9)	3,83 (3,63 - 3,94)	9 (3,9)	3,85 (3,87 - 3,89)	0,9263
Normal		152 (97,4)	4,90 (4,62 - 5,18)	221 (95,7)	4,70 (4,47 - 5,03)	0,0010
Elevado		1 (0,6)	6,19 (6,19 - 6,19)	1 (0,4)	6,19 (6,19 - 6,19)	1,0000
Hemoglobina	13,9 (13,0 - 14,8)	156 (100)	14,50 (13,33 - 15,28)	231 (100)	13,60 (12,80 - 14,40)	0,0001
Abaixo		6 (3,8)	11,60 (11,30 - 12,00)	30 (13,1)	11,40 (10,60 - 11,80)	0,2606
Normal		122 (78,2)	14,10 (13,30 - 14,80)	175 (75,6)	13,60 (13,00 - 14,20)	0,0002
Elevado		28 (18,0)	15,90 (15,70 - 16,40)	26 (11,3)	16,00 (15,70 - 16,30)	0,7488
Hematócrito	41,50 (39,30 - 43,90)	156 (100)	42,5 (40,6 - 44,9)	231 (100)	40,70 (38,40 - 42,90)	0,0001
Abaixo		16 (10,3)	36,85 (34,95 - 37,40)	49 (21,2)	36,1 (34,90 - 37,1)	0,4648
Normal		32 (20,5)	39,65 (39,10 - 40,60)	80 (34,6)	39,90 (39,20 - 40,50)	0,6614
Elevado		108 (69,2)	44,10 (42,45 - 45,80)	102 (44,2)	43,20 (42,10 - 45,40)	0,1047
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)	29,30 (27,90 - 30,40)	156 (100)	29,60 (28,55 - 30,50)	231(100)	28,80 (27,50 - 30,40)	0,0039
Abaixo		13 (8,3)	25,40 (24,40 - 26,90)	46 (19,9)	25,95 (25,10 - 26,70)	0,5548
Normal		39 (25,0)	28,30 (27,90 - 28,80)	77 (33,3)	28,20 (27,80 - 28,70)	0,3543
Elevado		104 (66,7)	30,10 (29,60 - 30,80)	108 (46,8)	30,40 (29,70 - 31,50)	0,0255
Volume Corpuscular Médio (VCM)	87,00 (83,30 - 90,30)	156 (100)	87,55 (84,63 - 90,40)	231 (100)	86,20 (82,20 - 90,20)	0,0781
Abaixo		6 (3,8)	73,15 (70,70 - 75,50)	2 (0,9)	74,60 (72,50 - 75,40)	0,5393
Normal		128 (82,0)	86,70 (84,60 - 89,20)	192 (83,1)	85,40 (82,40 - 88,40)	0,0097
Elevado		22 (14,1)	93,00 (92,70 - 94,40)	37 (16,0)	93,90 (92,60 - 95,50)	0,5672
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)	33,60 (32,80 - 34,30)	156 (100)	33,80 (33,03 - 34,40)	231 (100)	33,40 (32,70 - 34,30)	0,013
Abaixo		1 (0,6)	27,60 (27,60 - 27,60)	2 (0,9)	29,75 (29,70 - 29,80)	0,2270
Normal		140 (89,7)	33,75 (33,00 - 34,20)	209 (90,5)	33,30 (32,60 - 34,10)	0,0090
Elevado		15 (9,6)	35,50 (35,30 - 36,20)	20 (8,6)	35,30 (35,20 - 35,60)	0,0388

Red Cell Distribution Width (RDW)	13,50 (13,00 - 14,10)	156 (100)	13,50 (13,00 - 14,00)	231 (100)	13,60 (13,00 - 14,20)	0,4354
Normal		145 (92,9)	13,40 (13,00 - 13,90)	215 (93,1)	13,50 (12,90 - 14,00)	0,3818
Elevado		11 (7,1)	15,40 (15,30 - 16,10)	16 (6,9)	15,70 (15,30 - 16,70)	0,3878

* Intervalo interquartil

& Kruskal-Wallis

6. DISCUSSÃO

Cerca de metade dos pacientes com dengue apresentou plaquetopenia e esta esteve associada aos homens e idosos, à leucopenia e ao HCM elevado. A mediana dos valores da contagem de leucócitos normais e abaixo foi inferior aos sem plaquetopenia. A mediana dos valores de hematócrito, contagem de eritrócitos, hemoglobina e HCM dos pacientes com plaquetopenia foram superiores aos com plaquetas normais.

6.1 Limitações

A atuação fisiológica das plaquetas é fundamental no processo inicial da hemostasia, promovendo a agregação dessas células e sua adesividade às células endoteliais próximas às lesões nos vasos sanguíneos. Entretanto, durante infecções por dengue a plaquetopenia é comum (LEE et al., 2008) e pode ser resultado da influência de citocinas (RATHAKRISHNAN et al., 2012), diminuição da megacariopoiese (LA RUSSA e INNIS, 1995), aumento do número de megacariócitos disfuncionais, aumento da destruição de plaquetas no fígado e baço (HATHIRAT et al., 1992), a destruição de plaquetas após a ligação de dengue-anticorpos específicos para vírus infectados plaquetas (OISHI et al., 2007; WANG et al., 1995) e sequestração de plaquetas por dengue infectadas células endoteliais (KRISHNAMURTI, et al., 2012). O sangramento é uma manifestação clínica atribuída à plaquetopenia associada à dengue.

A prevalência de dengue neste estudo foi superior aos estudos de Lee et al., e Barros et al., que ocorreram em 5,2% e 24,3%, ambos no ano de 2008 e inferior ao estudo de Ayyub et al., que ocorreu em 79% e durante o ano de 2006.

Os valores da contagem de plaquetas nos pacientes com plaquetopenia mediana 109.000 (interquartil 89.750 - 126.250) não se mostraram tão baixos (valor de referência para casos graves - abaixo de 40.000) (BRASIL, 2013). Plaquetopenia (<100.000) são menos comuns em pacientes com dengue do que em outras infecções por arbovírus (CARDIER et al., 2005; KUTSUNA et al., 2015; WHO, 2009; SHAH e KATIRA, 2007). Isso pode ser explicado pelo fato de que a contagem de plaquetas em pacientes com dengue é tipicamente menor entre o 3-6º dia desde o início, quando a febre está prestes a diminuir (CARDIER et al., 2005; KUTSUNA et al., 2015; WHO, 2009; SHAH e KATIRA, 2007)).

Embora a prevalência de DENV tenha sido maior em mulheres, nesta amostra, indivíduos do sexo masculino foram os que apresentaram quase duas vezes mais chances de desenvolverem plaquetopenia durante a infecção por dengue. Alguns estudos retrospectivos não encontraram diferenças na prevalência de plaquetopenia entre os sexos (OOI, GOH e GUBLER, 2006).

Pessoas com 65 anos ou mais apresentam três vezes mais chances de desenvolverem a plaquetopenia quando estão com dengue. Vários estudos mostraram diferenças na prevalência distinta de plaquetopenia conforme a faixa etária. De acordo com o Ministério da Saúde, das 132 mortes registradas nos três primeiros meses, em todo o país, em 2013, 42% foram tinham 60 anos ou mais, demonstrando que os idosos estão mais vulneráveis a irem a óbito por dengue, pois essa faixa etária apresenta 12 vezes mais risco de morrer por dengue, do que as demais idades (BRASIL, 2013b).

Uma possível explicação são as diferenças relacionadas com a idade na função imunológica que conduzem a diferenças no equilíbrio entre respostas imunitárias protetoras e prejudiciais ao hospedeiro (VITA et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2009; KOTEPUI et al., 2017).

Os índices de letalidade e hospitalização por infecção de dengue são mais elevados nos extremos etários como em lactentes e idosos (CARLOS et al., 2005; GUZMÁN et al., 2002)

Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, as causas das condições de risco não estão completamente esclarecidas, mas podem estar relacionadas com a maior prevalência de doenças crônicas, como diabetes ou doenças cardíacas, comuns nessa faixa etária (BRASIL, 2013b). Algumas doenças cardíacas tendem a diminuir a concentração de plaquetas no sangue, e o uso contínuo de medicamentos como ácido acetilsalicílico, além da própria infecção pelo DENV podem contribuir com a plaquetopenia e as manifestações hemorrágicas provocadas pela dengue (BRASIL, 2013; CARDIER et al., 2005; KUTSUNA et al., 2015; WHO, 2009; SHAH e KATIRA, 2007; CARLOS et al., 2005; GUZMÁN et al., 2002, BRASIL, 2013b, LORGA FILHO et al., 2013).

A presença de leucocitose na infecção por dengue pode ser considerada fator prognóstico associado ao desenvolvimento de complicações (SRICHAIKUL e NIMMANNITYA, 2000). A leucopenia é comum em pacientes com dengue e um marcador diagnóstico útil (POTTS e ROTHMAN, 2008). A diminuição total na contagem de leucócitos quando um paciente tem dengue é principalmente devido a uma diminuição de granulócitos, como neutrófilos (KALAYANAROOJ et al., 1997). Neutropenia em

infecções de dengue também tem sido relatada, mas com menor frequência (ALI et al., 2007).

Um estudo prévio indicou que a neutropenia pode ser devida leucócitos que foram infectados com DENV. As células infectadas (células dendríticas e células de Langerhans) migram do local de infecção para os linfonodos, onde monócitos e macrófagos são recrutados, tornando-se alvo da infecção (LA RUSSA e INNIS, 1995; DURBIN et al., 2008). A supressão da produção de células brancas na medula óssea pelo vírus da dengue é o possível mecanismo que explica o aparecimento de leucopenia na dengue (LA RUSSA E INNIS, 1995).

A chance dos indivíduos que tem plaquetopenia apresentar leucopenia, como uma das principais alterações hematológicas, é de quase sete vezes maior comparado aos que não apresentaram plaquetopenia. Em estudos que mostram as alterações hematológicas mais frequentes durante infecções por dengue, a leucopenia, é um achado comum (ARAGAO et al., 2013; AYYUB et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2009). Pode-se observar redução da contagem absoluta de células CD8 e CD4 tanto durante fase aguda da doença quanto em período de convalescença (AZEREDO et al., 2006).

Revisão sistemática, incluindo 15 estudos, sendo 10 prospectivos e cinco casos-controles, concluiu que várias medidas clínicas e laboratoriais poderiam potencialmente distinguir pacientes com dengue de outras doenças virais que produzem febre. A baixa contagem de plaquetas e as diminuições de leucócitos, principalmente neutrófilos, foram independentemente de idade, sexo ou outras variáveis, associadas à presença de dengue, quando comparadas com pacientes com outras viroses, tanto em adultos quanto em crianças. No entanto, é improvável que qualquer indicador único seja útil na prática clínica, porque estes sinais e sintomas estão presente em outras doenças. Além disso, alguns autores argumentam que essas medidas laboratoriais não são específicas para dengue nos estágios iniciais da doença (DEPARIS et al., 1998).

Hemoconcentração e aumento de hematócrito são comuns em pacientes com infecção por dengue (SHAH E KATIRA, 2007). Um valor de hematócrito elevado é a anormalidade inicial que ocorre na infecção por dengue devido a extravasamento de plasma. O aumento do hematócrito em mais de 20% do valor basal é um importante critério diagnóstico pra infecção por dengue (WHO, 2009; ITODA et al., 2006). A tendência é ocorrer hemoconcentração em paciente com dengue hemorrágica e é definida com base na comparação com o hematócrito inicial do doente em vez de uma única medição.

A mediana dos valores de hematócrito, em pacientes com dengue foi estatisticamente superior à dos controles, mas esta alteração não está associado ao risco de desenvolver plaquetopenia em pacientes com dengue nesta amostra.

As alterações nos valores medianos de VCM, HCM e CHCM em pacientes infectados por dengue com plaquetopenia em relação aos controles. Maior número de pacientes com plaquetopenia apresentaram elevação de HCM em relação ao controle. As medianas dos valores de HCM elevados foram superiores nos pacientes com plaquetopenia em relação ao controle, além disso, HCM elevado demonstrou associação com chance quase duas vezes maior de desenvolvimento de plaquetopenia em pacientes com dengue. O HCM não é um parâmetro usado para diferenciação de infecções por dengue, e os estudos sobre HCM elevado associados à plaquetopenia em pacientes com dengue são escassos.

Kotepui et al., 2017, comparou quais parâmetros hematológicos poderiam ser usados para diferenciar dengue e malária em áreas endêmicas na Tailândia. Neste estudo constatou-se que a maioria alterações hematológicos apresentou sensibilidade e especificidade diferenciada entre dengue e malária. Entretanto, o HCM acima dos valores de referência foi o que apresentou maior sensibilidade (78%) para diferenciar pacientes de dengue e malária. Nossos achados podem apontar na direção desta alteração como auxiliar no diagnóstico inicial diferencial de dengue e outras viroses febris.

7. CONCLUSÃO

1. O sexo e a idade são os principais fatores que se relacionam a plaquetopenia em casos confirmados de dengue.

2. Quando um indivíduo infectado pelo vírus da dengue têm leucopenia, ele apresenta sete vezes mais chances de desenvolver a plaquetopenia, sendo esta a principal alteração hematológica associada ao desenvolvimento de plaquetopenia em pacientes confirmado com dengue.

3. A Hemoglobina Corpuscular Média também foi outra alteração hematológica associada à plaquetopenia em casos confirmados de dengue. Embora não seja uma alteração frequentemente observada, à sua relação com o aumento das chances de desenvolver a plaquetopenia, observadas neste estudo, indicam a possibilidade dela ser usada como um parâmetro diferencial durante o diagnóstico clínico em infecções por dengue.

8. LIMITAÇÕES E FORÇAS DESTE ESTUDO

Embora outras pesquisas tenham investigado a presença da plaquetopenia como principal alteração hematológica nos pacientes com dengue, este é o primeiro estudo que associa fatores tais como sexo, idade, raça, escolaridade e alterações hematológicas ao desenvolvimento de plaquetopenia.

A principal limitação deste estudo foi o tamanho da amostra. Embora o SINAN apresentasse 48.290 notificações registradas, apenas 7.873 dos pacientes notificados confirmaram a infecção por dengue por critério laboratorial, e os demais, por critério clínico.

No curso de uma epidemia, os primeiros casos devem ter confirmação laboratorial, e conforme o número de casos aumenta, a confirmação pode ser feita através de critério clínico-epidemiológico (BRASIL, 2002). Considerando que outros arbovírus (Zika, 2013 e Chikungunya, 2014) poderiam estar circulando no país, adotou-se critério de inclusão somente pacientes com positividade sorológica para Dengue, o que reduziu bastante a amostra selecionada, pois somente alguns pacientes tinham este exame confirmatório.

Em muitos estudos observacionais a confirmação sorológica de pacientes com dengue e outras viroses febris não é feita corretamente, ou pelo menos não é bem descrita pelos autores, colocando em dúvida a distinção entre casos e controles. Neste estudo, os casos e controles foram selecionados considerando a disponibilidade dos exames sorológicos e hematológicos, o dia da infecção e a presença de mais de uma amostra de sangue, o que garante o diagnóstico diferencial correto de casos e controles.

Estudos observacionais retrospectivos, como os estudos de caso-controle estão sujeitos a falhas de registros, onde as informações podem ter sido registradas incorretamente ou ter informações que não foram registradas. O preenchimento do SINAN nos municípios é feito de maneira descentralizada, onde várias pessoas “alimentam” o mesmo sistema, podendo ter dados registros incorretos ou dados não registrados, influenciando na qualidade dos dados secundários, como nos campos: tipo do vírus, gravidade da doença, gestantes com dengue, hospitalização e óbito.

9. IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A dengue se apresenta como uma doença de amplo espectro clínico, o diagnóstico inicial é clínico, e pode ser facilmente confundido com outras doenças infecciosas de etiologia viral, como a gripe.

Sabendo que a dengue pode se agravar rapidamente, este estudo propõe que na prática clínica diária, pacientes do sexo masculino e idosos, sejam examinados meticulosamente e monitorados com frequência, para melhor acompanhamento e manejo desses pacientes afim de evitar óbitos por dengue.

Embora as alterações hematológicas mais frequentes durante a dengue sejam as alterações na plaquetas, leucócitos e elevação do hematócrito, o HCM pode ser um novo parâmetro a ser monitorado.

REFERÊNCIAS

- ALHOOT, M. A.; WANG, S. M.; SEKARAN, S. D. Inhibition of dengue virus entry and multiplication into monocytes using RNA interference. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 11, p. e1410, 2011.
- ALI, N. et al. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: a tertiary care centre experience at Karachi. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v. 39, n. 11-12, p. 1025-1028, 2007.
- ALOIA, A. L. et al. Dengue virus-induced inflammation of the endothelium and the potential roles of sphingosine kinase-1 and microRNAs. *Mediators of Inflammation*, v. 2015, 2015.
- ARAGÃO, E. P. S. et al. Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnóstico sorológico de dengue de um hospital privado em Santos–SP. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 9, n. 16, p. 10-17, 2013.
- AYE, K. S. et al. Pathologic highlights of dengue hemorrhagic fever in 13 autopsy cases from Myanmar. *Human Pathology*, v. 45, n. 6, p. 1221-1233, 2014.
- AYYUB, M. et al. Characteristics of dengue fever in a large public hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, v. 18, n. 2, p. 9-13, 2006.
- AZEREDO, E. L. et al. Activated peripheral lymphocytes with increased expression of cell adhesion molecules and cytotoxic markers are associated with dengue fever disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 101, n. 4, p. 437-449, 2006.
- BARROS, L. P. S. et al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. 2008.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BISWAS, H. H. et al. Early clinical features of dengue virus infection in nicaraguan children: a longitudinal analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 6, n. 3, p. e1562, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Fundação Nacional de Saúde. Dengue. Guia de vigilância epidemiológica*. FUNASA, Brasília, p. 201-230, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. *Dengue: Vírus e Vetor*. 2017a. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/aedesvetoredoenca.html>>. Acesso em: 12/03/2017.

- BRASIL. Ministério da Saúde. *Idosos apresentam 12 vezes mais riscos de morrer por dengue*. Publicado em: 10 de out. 2013b. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/promocao-da-saude/32182-idosos-apresentam-12-vezes-mais-risco-de-morrer-por-dengue>>. Acesso em 26 de abr. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015*. 2016a. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-dengue-se52.pdf>>. Acesso em: 07 de jan. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Dengue: descrição da doença*. 2017b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/descricao-da-doenca-dengue>>. Acesso em: 11 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Informações Técnicas da Dengue*. 2017c. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-dengue>>. Acesso: 13 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a. 80 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança*. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 58 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. *Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue e febre de chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 50 de 2014*. 2015b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/19/2014-042-ok-50.pdf>. Acesso em: 01 de set. de 2015.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da população do Brasil e das Unidades Federativas 2015*. 2015a. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso: 31/08/2015.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *São Paulo >> Campinas >> Histórico*. 2017d. Disponível em: <<http://cod.ibge.gov.br/KUW>> Acesso em: 06 de mar. 2017.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Campinas*. 2017e Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/v4/brasil/sp/campinas/panorama>>. Acesso em: 07/03/2017.

- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *São Paulo >> Campinas>> IDHM*. 2017f. Disponível em:<<http://cod.ibge.gov.br/TGP>>. Acesso em: 16/03/2017.
- BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Campinas >> infográficos >>estabelecimentos de saúde e morbidade hospitalar*. 2017g. Disponível em:<<http://cod.ibge.gov.br/1NJN07/042017>>. Acesso em: 06 de mar. 2017.
- CÂMARA, F. P. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 40, n. 2, p. 192-196, 2007.
- CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY. *Dengue*. 2014. Disponível em:<<http://www.kidsnewtocanada.ca/conditions/dengue>>. Acesso em 15 de mar. 2017.
- CARDIER, J. E. et al. Proinflammatory factors present in sera from patients with acute dengue infection induce activation and apoptosis of human microvascular endothelial cells: possible role of TNF- α in endothelial cell damage in dengue. *Cytokine*, v. 30, n. 6, p. 359-365, 2005.
- CARLOS, C. C. et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 73, n. 2, p. 435-440, 2005.
- CARMO, A. M. S. et al. Maintenance of demographic and hematological profiles in a long-lasting dengue fever outbreak: implications for management. *Infectious Diseases of Poverty*, v. 5, n. 1, p. 84, 2016.
- CHADWICK, D. et al. Distinguishing dengue fever from other infections on the basis of simple clinical and laboratory features: application of logistic regression analysis. *Journal of Clinical Virology*, v. 35, n. 2, p. 147-153, 2006.
- CHATERJI, S. et al. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *The American journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 84, n. 2, p. 224-228, 2011.
- CHEN, L. H.; WILSON, M. E. Dengue and chikungunya infections in travelers. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 23, n. 5, p. 438-444, 2010.
- DEPARIS, X. et al. Changing clinical and biological manifestations of dengue during the dengue-2 epidemic in French Polynesia in 1996/97-description and analysis in a prospective study. *Tropical Medicine and International Health*, v. 3, n. 11, p. 859-865, 1998.
- DURBIN, A. P. et al. Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. *Virology*, v. 376, n. 2, p. 429-435, 2008.

- FIEBACH, N. H. et al. (Ed.). Principles of ambulatory medicine. *Lippincott Williams & Wilkins*, 2007.
- FIGUEIREDO, L. T. M.. Dengue in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 3, p. 285-285, 2012.
- FIGUEIREDO, R. M. P. de et al. Doenças exantemáticas e primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. *Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. 6, p. 476-479, 2004.
- GARCIA, S.; MORALES, R.; HUNTER, R. F. Dengue fever with thrombocytopenia: studies towards defining vulnerability of bleeding. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, v. 87, n. 1-2, p. 2-7, 1994.
- GOMBER, S. et al. Hematological observations as diagnostic markers in dengue hemorrhagic fever--a reappraisal. *Indian Pediatrics*, v. 38, n. 5, p. 477-481, 2001.
- GOULD, E. A.; SOLOMON, T. Pathogenic flaviviruses. *The Lancet*, v. 371, n. 9611, p. 500-509, 2008.
- GREEN, S.; ROTHMAN, A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. *Current Opinion In Infectious Diseases*, v. 19, n. 5, p. 429-436, 2006.
- GREGORY, C. J. et al. Clinical and laboratory features that differentiate dengue from other febrile illnesses in an endemic area—Puerto Rico, 2007–2008. *THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE*, v. 82, n. 5, p. 922-929, 2010.
- GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.
- GUBLER, D. J. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21st century. *Tropical Medicine And Health*, v. 39, n. 4SUPPLEMENT, p. S3-S11, 2011.
- GUBLER, D. J. Epidemic dengue/dengue hemorrhagic fever as a public health, social and economic problem in the 21st century. *Trends In Microbiology*, v. 10, n. 2, p. 100-103, 2002.
- GUZMÁN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, p. S7-S16, 2010.
- GUZMÁN, M. G. et al. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International journal of infectious diseases*, v. 6, n. 2, p. 118-124, 2002.
- GUZMÁN, M. G. et al. Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 8, p. e811, 2010.

- GUZMÁN, M. G.; GARCÍA, G.; KOURÍ, G. Dengue y fiebre hemorrágica del dengue: un problema de salud mundial. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, v. 60, n. 1, p. 0-0, 2008.
- GUZMÁN, M G.; KOURI, G. Advances in dengue diagnosis. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*, v. 3, n. 6, p. 621, 1996.
- GUZMÁN, M. G.; KOURI, G. Dengue: an update. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 2, n. 1, p. 33-42, 2002.
- HATHIRAT, P. et al. Abnormal hemostasis in dengue hemorrhagic fever. *The Southeast Asian Journal Of Tropical Medicine And Public Health*, v. 24, p. 80-85, 1992.
- HIEN, T. T. et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 83, n. 4, p. 774-780, 2010.
- HOTTZ, E. et al. Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, v. 8, n. 1, p. e33-e38, 2011.
- ITODA, I. et al. Clinical features of 62 imported cases of dengue fever in Japan. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 75, n. 3, p. 470-474, 2006.
- KALAYANAROOJ, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *Journal of Infectious Diseases*, v. 176, n. 2, p. 313-321, 1997.
- KOTEPUI, M. et al. Differentiating between dengue fever and malaria using hematological parameters in endemic areas of Thailand. *Infectious Diseases Of Poverty*, v. 6, n. 1, p. 27, 2017.
- KRISHNAMURTI, C. et al. Platelet adhesion to dengue-2 virus-infected endothelial cells. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 66, n. 4, p. 435-441, 2002.
- KUHN, R. J. et al. Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. *Cell*, v. 108, n. 5, p. 717-725, 2002.
- KUTSUNA, S. et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 21, n. 4, p. 272-276, 2015.
- LA RUSSA, V. F.; INNIS, B. L. 11 Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. *Baillière's clinical haematology*, v. 8, n. 1, p. 249-270, 1995.
- LEE, V. J. et al. Predictive value of simple clinical and laboratory variables for dengue hemorrhagic fever in adults. *Journal of Clinical Virology*, v. 42, n. 1, p. 34-39, 2008.

- LIN, C. F. et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *Journal of medical virology*, v. 63, n. 2, p. 143-149, 2001.
- LIN, S. F. et al. Hematological aspects of dengue fever. *Gaoxiong yi xue ke xue za zhi*= *The Kaohsiung journal of medical sciences*, v. 5, n. 1, p. 12-16, 1989.
- LORGA FILHO, A. M. et al. Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, n. 3, p. 1-95, 2013.
- MACKENZIE, J. M.; JONES, M. K.; YOUNG, P. R. Immunolocalization of the dengue virus nonstructural glycoprotein NS1 suggests a role in viral RNA replication. *Virology*, v. 220, n. 1, p. 232-240, 1996.
- MARTINA, B. E. ; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue virus pathogenesis: an integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.
- MICHELSON, A. D. Platelets. Amsterdam, the Netherlands, and Boston, Mass. 2007.
- MONCAYO, A. C. et al. Dengue emergence and adaptation to peridomestic mosquitoes. *Emerging Infectious Diseases*, v. 10, n. 10, p. 1790, 2004.
- MORAIS, V. M. S. Dosagem da IgA sérica por ELISA de captura para o diagnóstico de dengue. 2013.
- MORSHED, S.; TORNETTA, P.; BHANDARI, M.. Analysis of observational studies: a guide to understanding statistical methods. *Journal of Bone & Joint Surgery*, v. 91, n. Supplement 3, p. 50-60, 2009.
- NAKAO, S.; LAI, C. J.; YOUNG, N. S. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines [see comments]. *Blood*, v. 74, n. 4, p. 1235-1240, 1989.
- NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Interpretação Laboratorial do Hemograma. São José do Rio Preto, 2008.
- NOGUEIRA, R. M. R. et al. Dengue virus type 3 in Rio de Janeiro, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 96, n. 7, p. 925-926, 2001.
- NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 16, n. 1, p. 205-211, 2000.
- OISHI, K. et al. Dengue illness: clinical features and pathogenesis. *Journal Of Infection And Chemotherapy*, v. 13, n. 3, p. 125-133, 2007.

- OLIVEIRA, E. C. L. et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 42(6):682-685, nov-dez, 2009.
- OOI, E. E.; GOH, K. T.; GUBLER, D. J. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerging Infectious Diseases*, v. 12, n. 6, p. 887, 2006.
- PAESSLER, S.; WALKER, D. H. Pathogenesis of the viral hemorrhagic fevers. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 8, p. 411-440, 2013.
- PETERSEN, L. R. et al. Zika virus. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 16, p. 1552-1563, 2016.
- PONE, S. M. et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 92, n. 5, p. 464-471, 2016.
- POTTS, J. A. et al. Classification of dengue illness based on readily available laboratory data. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 83, n. 4, p. 781-788, 2010.
- POTTS, J. A.; ROTHMAN, A. L. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Tropical Medicine & International Health*, v. 13, n. 11, p. 1328-1340, 2008.
- PULL, L. et al. Differential diagnosis of dengue fever: beware of measles!. *Journal Of Travel Medicine*, v. 19, n. 4, p. 268-271, 2012.
- RANJIT, S.; KISSOON, N. Dengue hemorrhagic fever and shock syndromes. *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 12, n. 1, p. 90-100, 2011.
- RATHAKRISHNAN, A. et al. Cytokine expression profile of dengue patients at different phases of illness. *Plos One*, v. 7, n. 12, p. e52215, 2012.
- SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. Introdução à virologia humana. *Grupo Gen-Guanabara Koogan*, 2000.
- SÃO PAULO (Estado). Empresa Paulista de Planejamento Metropolitano S/A (EMPLASA). *Região Metropolitana de Campinas*. 2017. Disponível <<https://www.emplasa.sp.gov.br/RMC>> Acesso em: 06 de mar. 2017.
- SCHMITTGEN, T. D.; LIVAK, K. J. Analyzing real-time PCR data by the comparative CT method. *Nature protocols*, v. 3, n. 6, p. 1101-1108, 2008.
- SHAH, I.; KATIRA, B. Clinical and laboratory profile of dengue, leptospirosis and malaria in children: a study from Mumbai. *Archives Of Disease In Childhood*, v. 92, n. 6, p. 561-561, 2007.

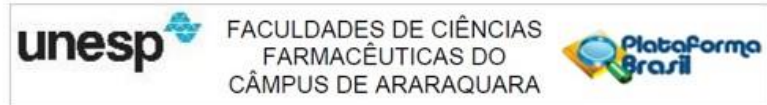
- SHEPARD, D.S. et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 16, n. 8, p. 935-941, 2016.
- SIMMONS, C. P. et al. Therapeutics for dengue: recommendations for design and conduct of early-phase clinical trials. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 6, n. 9, p. e1752, 2012.
- SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. *Jornal de pediatria*, v. 83, n. 2, p. S22-S35, 2007.
- SOSOTHIKUL, D.; THISYAKORN, U.; THISYAKORN, C. Hemostatic studies in dengue patients. *The Southeast Asian Journal Of Tropical Medicine And Public Health*, v. 46, p. 43-45, 2014.
- SRICHAIKUL, T.; NIMMANNITYA, S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v. 13, n. 2, p. 261-276, 2000.
- SUAYA, J. A. et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene*, v. 80, n. 5, p. 846-855, 2009.
- TOLLE, M. A. Mosquito-borne diseases. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, v. 39, n. 4, p. 97-140, 2009.
- TSAI, T. F.; VAUGHN, D. W.; SOLOMON, T. Flaviviruses (Yellow fever, Dengue, Dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, St Louis encephalitis, tick-borne encephalitis). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. th ed, Elsevier, Philadelphia, p. 1927-1950, 2005.
- TSAI, T. Yellow fever, dengue, dengue hemorrhagic fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis, tick-borne encephalitis. *G. Mandell, J. Bennett, & R. Dolin*, p. 1714-1731, 2000.
- USA. Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Diagnostic testing - Bad Practice*. 2016f. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page73579.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Dengue Diagnostic Testing*. 2016d. Disponível: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53669.html>>. Acesso em: 14 de mai. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Dengue Virus and Dengue. Mosquito - borne Transmission*. 2017a. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page73579.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.

- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Diagnostic testing - Best Practice*. 2016e. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53673.html>>. Acesso em: 17 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. *Public Health Image Library (PHIL) - Details*. 2016b. Disponível em: < <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=9261>>. Acesso em: 13 de mar. 2017.
- USA. Center for Disease Control and Prevention. Zika. *Mosquito life Cycle*. 2016a. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/mosquitolifecycle.pdf> 19/01/2016>. Acesso em: 13 de mar. 2017.
- USA. Centers for Disease Control and Prevention. *Dengue - Infectious Disease Related to Travel*. Publicado em 19 de set. 2016c. Disponível em: < <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/dengue>>. Acesso em: 15 de mar. 2017.
- USA. Centers for Disease Control and Prevention. *Diagnosis and Treatment. Rationale for Timing Diagnosis Testing*. 2017b. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/page53677.html>>. Acesso em: 15 de mar. 2017
- VITA, W. P. et al. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, p. 11-14, 2009.
- WANG, S. et al. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. *Virology*, v. 213, n. 1, p. 254-257, 1995.
- WHITEHORN, J.; FARRAR, J.. Dengue. *British Medical Bulletin*, 2010.
- WHITEHORN, J.; SIMMONS, C. P. The pathogenesis of dengue. *Vaccine*, v. 29, n. 42, p. 7221-7228, 2011.
- WHO. *Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: WHO; 1997. World Health Organization: Geneva, v. 2, 2012.
- WHO. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2009.
- WICHMANN, O. et al. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. *BMC Infectious Diseases*, v. 6, n. 1, p. 120, 2006.
- WU, S. J. L. et al. Human skin Langerhans cells are targets of dengue virus infection. *Nature Medicine*, v. 6, n. 7, p. 816-820, 2000.
- XAVIER, A. L. R. et al. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 102, n. 2, 2014.

- ZHU, Y. et al. When to conduct probabilistic linkage vs. deterministic linkage? A simulation study. *Journal Of Biomedical Informatics*, v. 56, p. 80-86, 2015.

ANEXO

ANEXO A - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores associados a plaquetopenia e a gravidade da dengue: estudo de casos e controles

Pesquisador: Luciane Cruz Lopes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 46934815.0.0000.5426

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.269.216

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de caso-controle que utilizará base de dados da CVE/SES dos casos de dengue de Campinas (SP) durante 14 anos (2001-2015), avaliando fatores associados à trombocitopenia.

Objetivo da Pesquisa:

A autora do projeto pretende identificar os fatores preditivos associados a plaquetopenia e relacioná-los com a gravidade da dengue.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos associados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi sanada a pendência apontada na versão anterior, relativa à fonte de dados de Farmácia, que é da GESTÃO ESTRATÉGICA DE MEDICAMENTOS E MATERIAIS – GEMM.

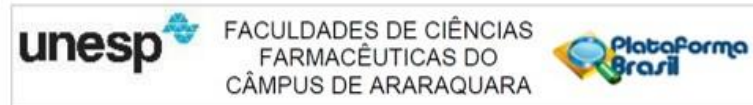
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A autora já havia apresentado a documentação exigida para a execução do projeto.

Recomendações:

Já atendidas

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, km 1
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 14.801-902
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6897 **E-mail:** sta@fctfar.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.269.216

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, reunido no dia 08 de outubro de 2015, analisou e aprovou o projeto de pesquisa em questão.

O Relatório Parcial deverá ser entregue em ABRIL de 2016 e o Relatório Final junto aos Termos de Consentimento Livre Esclarecido (originais e assinados em todas as folhas) deverão ser entregues em OUTUBRO de 2016.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_548319.pdf	16/09/2015 11:25:14		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	16/09/2015 11:24:35	Bruna Mateus de Castilho	Aceito
Outros	carta.pdf	16/09/2015 11:19:19	Bruna Mateus de Castilho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	16/09/2015 11:17:54	Bruna Mateus de Castilho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 08 de Outubro de 2015

Assinado por:
 Adriano Mondini
 (Coordenador)

Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, km 1
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 14.801-902
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6897 **E-mail:** sta@fctfar.unesp.br