
ALTERAÇÕES DO HEMOGRAMA NO DIAGNÓSTICO DE DENGUE: UM ESTUDO DE 1.269 CASOS NA CIDADE DE UBERABA, MINAS GERAIS

Ana Carolina Santana de Oliveira,¹ Ana Paula Sarreta Terra,² David Nascimento Silva-Teixeira,² Ana Carolina Bernardes Dulgheroff,³ Diogo Aparecido Ferreira,³ Maria Theresa Ceravolo Laguna Abreu³ e Paulo Roberto Juliano Martins⁴

RESUMO

Introdução: O dengue é uma doença infecciosa frequente no Brasil e, particularmente, na cidade de Uberaba, Minas Gerais. A doença se manifesta em um amplo espectro de sintomas que levam a alterações nos parâmetros do hemograma. Em nosso trabalho, procuramos estudar a frequência de cada uma das alterações nas séries vermelha, branca e plaquetária em pacientes acometidos pelo dengue em Uberaba-MG, comparando os biênios de 2005-2006 e 2009-2010. *Métodos:* Foram analisados hemogramas de pacientes atendidos em laboratório particular e em Unidade de Pronto Atendimento da cidade, que apresentaram resultado positivo para sorologia de dengue (IgM). *Resultados:* Nos biênios 2005-2006 e 2009-2010, foram selecionados, respectivamente, 1.061 e 208 hemogramas para inclusão no estudo. Leucopenia, linfopenia, monocitose e plaquetopenia foram as alterações mais frequentemente encontradas. *Conclusão:* Algumas alterações apresentaram valor como suporte ao diagnóstico da doença em casos nos quais seria difícil ou impossível a realização de exame sorológico para sua detecção.

DESCRITORES: Hemograma. Dengue. Uberaba.

ABSTRACT

Blood count changes in dengue diagnosis: a study of 1,269 cases in Uberaba city, Minas Gerais, Brazil

Introduction: Dengue is an infectious disease common in Brazil and particularly in the city of Uberaba. The disease manifests itself with a broad spectrum of symptoms that lead to changes in

-
- 1 Doutoranda do curso de Pós Graduação em Medicina Tropical e Infectologia.
 - 2 Disciplina de Laboratório Clínico da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
 - 3 Universidade de Uberaba.
 - 4 Hemocentro Regional de Uberaba e Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Endereço para correspondência: Dr. Paulo Roberto Juliano Martins. Hemocentro Regional de Uberaba, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Getúlio Guaritá nº 250, Abadia, CEP 38025-240 Uberaba, MG, Brasil. E-mail: paulo.martins@hemominas.mg.gov.br

Recebido para publicação em: 1/12/2011. Revisto em: 13/6/2012. Aceito em: 22/11/2012.

blood count parameters. In our study, we studied frequency of changes in red, white and platelets series in patients with dengue in Uberaba (Minas Gerais State) comparing 2005-2006 and 2009-2010 years. *Material and Methods*: We analyzed blood counts of patients treated at a private laboratory and an Emergency Unit of Uberaba that had positive serology test (IgM) for dengue. *Results*: In the biennium of 2005-2006 and in 2009-2010 1,061 and 208 blood tests respectively, were selected for inclusion in the study. Leukopenia, lymphopenia, monocytosis and thrombocytopenia were the most frequently encountered changes. *Discussion and Conclusions*: These changes presented as a predictor of the disease diagnosis in cases where it would be difficult or impossible to make serologic testing to detect it.

KEY WORDS: Blood count. Dengue. Uberaba.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O dengue é uma importante doença infecciosa presente em um grande número de países tropicais. Estima-se que 2,5 bilhões de pessoas vivam em áreas de risco, onde ocorrem, aproximadamente, 50 a 100 milhões de novas infecções a cada ano (7). No Brasil, foram notificados 4.507.926 milhões de novos casos nos últimos dez anos (2000 a 2010) (10). Só no primeiro trimestre de 2011, 254.73 casos de dengue foram notificados no Brasil (12). Em 2010, ano em que o Brasil apresentou o maior número de casos da doença, Minas Gerais atingiu 214.552 casos registrados e Uberaba figurou como uma das cidades com o maior número de casos notificados de dengue (2.640 casos) (15). No ano de 2005, foram 914 casos confirmados; em 2006, 619 casos; em 2007, 75 casos; em 2008, 73 casos e, em 2009, 316 casos (16).

O dengue é uma doença febril aguda causada por um arbovírus, membro da família Flaviviridae. O vírus do dengue (DV) apresenta quatro sorotipos antigenicamente relacionados, conhecidos como DV-1, DV-2, DV-3 e DV-4 (6). Em 1981, foi observado um surto de febre clássica do dengue no estado de Roraima pelo sorotipo 1, que foi introduzido no Rio de Janeiro apenas quatro anos depois, em 1986. A partir desse momento, esta doença tornou-se, nacionalmente, um problema de saúde pública. No ano de 1990, iniciou-se importante surto causado pelo sorotipo 2 no Rio de Janeiro (5). Já em 2000, o sorotipo 3 começou a circular simultaneamente com os demais sorotipos (13). O sorotipo 4 teve uma curta circulação em 1982, restrita à região amazônica e, somente em 2008, voltou a ser registrado em território nacional com três casos na cidade de Manaus (3).

A infecção pelo vírus do dengue causa uma doença de amplo espectro clínico, incluindo casos sem sintomas ou de febre indiferenciada. A forma clássica da doença manifesta-se na forma de febre alta, dor de cabeça, mialgia, artralgia, dor retroorbitária e *rash* cutâneo. Nos casos mais graves, além da febre e de trombocitopenia, verificam-se tendências hemorrágicas evidenciadas por prova do laço positiva, petéquias e equimoses, entre outros sinais. Caracterizam ainda os casos de dengue hemorrágico o extravasamento de plasma em virtude do aumento da permeabilidade capilar observado pelo aumento do hematócrito, presença de derrame pleural, ascite ou hipoproteinemia (11).

O diagnóstico do dengue baseia-se em achados clínicos e laboratoriais. Entre os exames laboratoriais mais comuns, o hemograma se mostra um bom aliado no diagnóstico e acompanhamento da evolução da doença. São frequentemente encontradas alterações como leucopenia, neutropenia com presença de linfócitos atípicos e trombocitopenia com valores abaixo de 100.000 plaquetas/ μ L. Também pode ocorrer leucocitose precoce e neutrofilia com discreto desvio à esquerda (1, 2).

Baseado no exposto acima, o presente trabalho teve como objetivo apresentar o perfil laboratorial das alterações hematológicas no dengue na população da cidade de Uberaba-MG, nos biênios 2005-2006 e 2009-2010. A análise das alterações hematológicas nos pacientes de nossa região tem um importante papel no diagnóstico precoce do dengue, fornecendo subsídios para uma conduta mais adequada nestes casos.

MATERIAL E MÉTODOS

Nos períodos de 2005-2006 e 2009-2010, foram selecionados para o estudo indivíduos com suspeita clínica de dengue, com exame de hemograma realizado ainda na fase febril (aguda) da doença. Estas pessoas procuraram atendimento na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) da Prefeitura da cidade de Uberaba-MG. Além disso, foram incluídos pacientes que procuraram o maior serviço de diagnóstico laboratorial particular da cidade com suspeita da doença. Juntos, a unidade de atendimento pública e o serviço laboratorial particular são responsáveis pelo atendimento de mais da metade dos casos suspeitos de dengue da cidade de Uberaba. A todos esses pacientes recomendou-se que retornassem ao serviço de origem decorridos sete dias do início dos sintomas a fim de ser colhida nova amostra para confirmação sorológica da infecção pelo vírus do dengue. Apenas aqueles que apresentaram diagnóstico sorológico positivo (IgM) para infecção por este vírus foram incluídos no estudo.

O hemograma foi realizado seguindo o método de contagem automatizado pelos aparelhos Pentra ABx 120 e SYSMEX 2100 D nos serviços privado e público, respectivamente. Avaliaram-se as alterações presentes no leucograma, eritrograma, contagem de plaquetas e presença de alterações morfológicas com base nos valores de referência (4). A detecção de IgM para vírus do dengue foi realizada pelo método ELISA de captura, com o uso do *kit* PanBio Dengue IgM Capture Elisa. Os dados foram agrupados no programa Microsoft Excel e as análises estatísticas avaliadas pelo programa GraphPad Prism 5. Tendo por base os dados coletados, foi feita uma análise descritiva e comparativa das alterações do hemograma entre os dois períodos selecionados. A análise concentrou-se naquelas alterações que foram mais frequentes em um dos biênios, mostrando uma mudança no perfil da prevalência dessas alterações.

O presente trabalho recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como parte do projeto aprovado sob o nº 871.

RESULTADOS

Foram incluídos no presente trabalho os dados de 1.061 hemogramas realizados durante o biênio 2005-2006 e de 208 realizados em 2009-2010 de indivíduos com sorologia positiva para dengue (IgM). Nos anos de 2005 e 2006, houve um grande número de casos da doença na cidade de Uberaba. Nos anos seguintes, houve uma queda na ocorrência desses casos que voltaram a aumentar em 2009 e 2010. Todos os resultados das alterações dos hemogramas estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição das alterações hematológicas encontradas nos hemogramas de indivíduos com dengue nos biênios 2005-2006 e 2009-2010.

Alterações no hemograma	2005-2006	2009-2010	Teste de qui-quadrado
Queda de Hemoglobina	70 (6,60%)	-	-
Aumento de Hematócrito	4 (0,38%)	-	-
Leucocitose	14 (1,32%)	6 (2,88%)	p= 0,0975 OR: 0,4502 IC: 0,1709 a 1,186
Leucopenia	706 (66,54%)	68 (32,69%)	p<0,0001 OR: 4,094 IC: 2,983 a 5,620
Neutropenia	134 (12,63%)	33 (15,86%)	p= 0,2069 OR: 0,7666 IC: 0,5068 a 1,160
Linfopenia	479 (45,15%)	31 (14,9%)	p<0,0001 OR: 4,699 IC: 3,149 a 7,013
Monocitose	192 (18,10%)	26 (12,50%)	p= 0,0504 OR: 1,547 IC: 0,9963 a 2,401
Atipia e polimorfismo linfomonocitárias	18 (1,70%)	9 (4,33%)	p= 0,0162 OR: 0,3816 IC: 0,1690 a 0,8617
Plaquetopenia	171 (16,12%)	85 (40,86%)	p<0,0001 OR: 0,2780 IC: 0,202 a 0,383
Total de casos	1061	208	-

Nota: Os valores das contagens de neutrófilos, monócitos e linfócitos correspondem a contagens relativas.

OR (Odds Ratio), IC (Intervalo de Confiança).

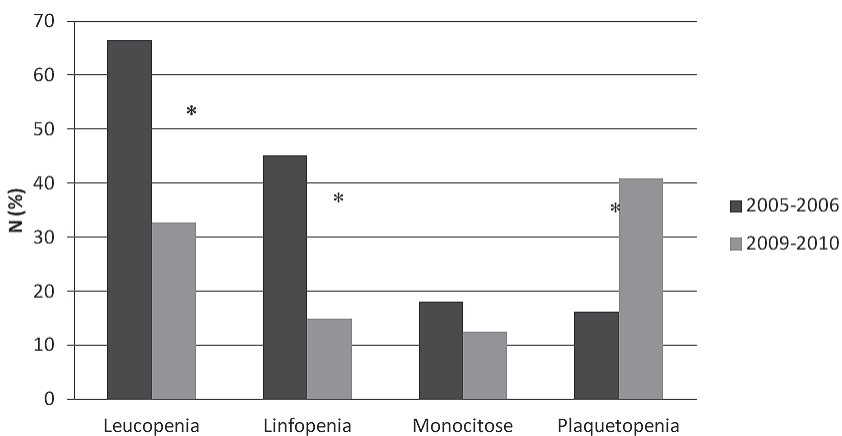
Os valores de p representam nível de confiança de 95% ($p \leq 0,05$) pelo teste de qui-quadrado.

Em 2005-2006, 70 pacientes (6,6%) apresentaram redução dos níveis de hemoglobina, 4 (0,4%) apresentaram elevação do hematócrito, diferentemente do que ocorreu em 2009 e 2010, quando não houve indivíduos com série eritrocítica alterada.

Em 2005-2006, 706 (66,5%) apresentaram leucopenia contra apenas 14 pacientes (1,3%) com leucocitose. Em 2009-2010, houve 68 ocorrências (32,7%) de leucopenia e 6 (2,9%) de leucocitose. A leucopenia foi mais frequente e estatisticamente significativa no primeiro período.

No primeiro biênio, o achado de neutropenia ficou mais evidente (41,1%) que no segundo biênio (18,8%), apesar de não haver diferença estatística. Quanto às alterações de linfócitos, predominou a linfopenia de forma significativa no período de 2005-2006. A monocitose relativa foi um achado importante em ambos os períodos e a observação de desvio à esquerda aconteceu de maneira evidente somente no primeiro biênio. Apesar de não ter diferença estatística, atipia e polimorfismo linfomonocitário estão presentes em ambos os períodos (1,7% e 4,3% em 2005-2006 e 2009-2010, respectivamente).

A plaquetopenia destacou-se entre as alterações da série plaquetária em todo o período estudado. Em 2005-2006, 171 (16,1%) apresentaram esta alteração, enquanto em 2009-2010, a ocorrência foi significativamente maior com 40,9% de casos. A Figura 1 demonstra as alterações mais importantes.



(*) diferença estatística para o teste qui-quadrado, com valores de p menores que 0,05.

Figura 1. Principais alterações hematológicas encontradas nos hemogramas dos indivíduos com dengue nos biênios 2005-2006 e 2009-2010.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Segundo a Organização Mundial de Saúde (20), a forma clássica do dengue é definida, entre outros fatores, pela presença de leucopenia detectada pelo hemograma. Os sinais de alerta para formas mais graves incluem queda acentuada de plaquetas ($\leq 100.000/\mu\text{L}$) e aumento do hematócrito. Logo, a observação de quaisquer dessas alterações no hemograma pode guiar as suspeitas iniciais de dengue amparadas ainda pelos achados clínicos indicativos.

Alguns estudos relatam alterações da séria vermelha como consequência da infecção pelo vírus, principalmente em casos mais graves como dengue com complicações ou na forma hemorrágica (8, 19). Wilder-Smith et al. (19), comparando pacientes com dengue e SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), observaram aumento de hemoglobina em 22% dos casos de dengue. Nosso estudo não encontrou alterações importantes da séria vermelha. No biênio 2005-2006, encontramos alguns indivíduos com diminuição da hemoglobina (6,6%), números esses diferentes do estudo anterior (19). No biênio seguinte, não foram encontradas alterações de hemoglobina, hematócrito ou número de hemácias. Apenas o trabalho de Khan et al. (8) encontrou diminuição de hemoglobina em 11,7% dos indivíduos com febre de dengue. Em nosso estudo, foram incluídas apenas pessoas com a forma clássica da doença, situação na qual a hemoconcentração e o extravasamento plasmático não são fatores determinantes no desenvolvimento desta forma da doença, portanto alterações da séria vermelha não são comuns.

Em nosso estudo, algumas alterações do hemograma se destacaram em ambos os períodos estudados. A leucopenia foi um achado frequente em 2005-2006 (66%), mas ocorreu em menor quantidade no biênio posterior (32%). Oliveira et al. (14), ao estudarem 543 casos de dengue pelo sorotipo 3, na cidade de Campo Grande-MT, no ano de 2007, encontraram leucopenia em 69,8% dos casos, o que corrobora nossos achados anteriores. Elevada frequência de leucopenia também foi encontrada por outros autores. Wilder-Smith et al. (19) em Singapura e Wichman et al. (18) na Alemanha encontraram, respectivamente, 86,0% e 53,2% de pacientes com diminuição de células brancas. Estes achados, apesar de variarem bastante em frequência, são esperados já que este parâmetro é um dos pilares na definição dos casos de febre do dengue pela OMS. Entretanto, no ano de 2009-2010, este achado não foi comum, já que apenas 32% apresentaram a alteração. Valores próximos foram encontrados por Barros et al. (1) em, aproximadamente, 25% dos 210 pacientes com dengue. Os casos de aumento no número de linfócitos foram bastante raros (1,3% e 7,2%). Linfopenia foi um achado mais frequente: em 2005-2006, foram 45,1% e, em 2009-2010, 14,9%. Oliveira et al. (14) observaram linfopenia em 67,8%, enquanto Wilder-Smith et al. (19) observaram 100% deste achado. A queda dos linfócitos, em muitos casos, acompanha a queda das células brancas totais, o que explicaria esse fenômeno. Atípias e polimorfismos linfomonocitários acompanham estes achados, como observaram Kittigul et al. (9) em mais de 13% de casos estudados de dengue em adultos.

A queda de plaquetas é um achado frequente em todas as apresentações de dengue. Níveis abaixo de 50.000 células/ μL já figuram como indicativo de dengue com complicações. No período de 2009-2010, em mais de 40% dos pacientes foi encontrada queda dos níveis de plaquetas abaixo de 100.000 células/ μL , assim como Wichman et al. (18) (48,9%). Em estudos com pacientes que foram a óbito por dengue, a proporção de pacientes com trombocitopenia chega a 92,3% (17).

Em nosso estudo, parâmetros como leucopenia e linfopenia estiveram relacionados com as ocorrências da doença em ambos os períodos, ao passo que a plaquetopenia mostrou-se mais presente em 2009-2010. Entretanto, algumas particularidades se destacaram, como a frequência de linfopenia que foi, marcadamente, maior neste período que em 2005-2006. São perfis parecidos apresentados pela mesma doença na mesma cidade, apesar das alterações laboratoriais não se apresentarem de maneira consistente em ambos os momentos estudados. Uma das possíveis explicações para esse achado pode ser o fato de que, no primeiro biênio, circulavam na região de Uberaba os sorotipos 2 e 3, ao passo que, mais recentemente, o sorotipo predominante tem sido o DV-1 (16).

A alteração do hemograma tem um valor muito importante diante de situações endêmicas porque muitas vezes não existem *kits* suficientes para a realização dos exames em razão da elevada demanda, uma vez que estes exames sorológicos não são usados rotineiramente. Numa situação de grande demanda como a vivida em Uberaba de 2005-2006, a observação de hemograma característico levou a crer que existia uma probabilidade bastante elevada de tratar-se de dengue. Entretanto, sem exames específicos de sorologia, temos a certeza de que muitos indivíduos foram acometidos pela virose, mas não puderam ter seus casos confirmados naquela ocasião. Apesar do número elevado de casos de dengue em 2010, no estado de Minas Gerais, no biênio 2009-2010 o número de casos de dengue em Uberaba foi menor, provavelmente graças à intensificação das campanhas de conscientização e a medidas adequadas de vigilância. Todavia, as alterações hematológicas foram semelhantes em ambos os períodos estudados com relação à leucopenia, linfopenia e monocitose, parâmetros estes, que quando alterados e aliados à suspeita clínica, poderão servir como importante alerta. Dessa maneira, foi possível entender melhor o perfil de alterações que a infecção por este flavivírus ocasionou no hemograma dos indivíduos da região de Uberaba, perfil este que poderá auxiliar o profissional de saúde a manejar e identificar, com maior propriedade, os casos de dengue.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração de técnicos, alunos de iniciação científica e funcionários de ambas as universidades na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Barros LPS, Igawa SES, Jocundo SY, Brito Junior LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Rev Bras Hematol Hemoter* 30: 363-366, 2008.
2. Brito CAA. Dengue em Recife, Pernambuco: padrões clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e fatores de risco associados à forma grave da doença. Recife [Tese de doutorado em Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ], 2007.
3. de Melo FL, Romano CM, Zanotto PMdA. Introduction of Dengue Virus 4 (DENV-4) Genotype I into Brazil from Asia? *PLoS Negl Trop Dis* 3: e390, 2009.

4. Failace R. *Hemograma - Manual de Interpretação*. Artmed. Porto Alegre, 2003.
5. Figueredo LTM. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 203-210, 2006.
6. Fonseca BAL, Figueiredo LTM. Dengue. In: *Tratado de Infectologia*, Veronesi R, Focaccia R (ed). Atheneu. São Paulo, 2006.
7. Guzman MG, Kouri G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis* 2: 33-42, 2002.
8. Khan E, Kisan M, Khan N, Nasir A, Ayub S, Hasan R. Demographic and clinical features of dengue fever in Pakistan from 2003-2007: a retrospective cross-sectional study. *PLoS One* 5: e12505, 2010.
9. Kittigul L, Pitakarnjanakula P, Sujirarat D, Siripanichgon K. The differences of clinical manifestations and laboratory findings in children and adults with dengue virus infection. *J Clin Virol* 39: 76-81, 2007.
10. Ministério da Saúde. *Casos de Dengue. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1997 a 2011*. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. Brasília, 2012.
11. Ministério da Saúde. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico adulto e criança*. 4ªed. Brasília, 2011.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. *Balanço Dengue Informe – janeiro a março/2011*. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/informe_dengue_2011_janeiro_e_marco_13_04.pdf. Acesso em 16/03/2011.
13. Nogueira RM, de Araujo JM, Shatzmayer HG. Dengue viruses in Brazil 1986-2006. *Rev Panam Salud Publica* 22: 358-363, 2007.
14. Oliveira ECL, Pontes ERJC, Cunha RV, Fróes IB, Nascimento D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Rev Soc Bras Med Trop* 42: 682-685, 2009.
15. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. *Boletim Epidemiológico nº14*. Disponível em: http://200.198.43.10:8080/ses/publicacoes/estatistica-e-informacao-em-saude/alertas-tecnicos/boletim-epidemiologico-dengue/informe%20epidemiologico_dengue_16%2006%2010%20_2_.pdf. Acesso em 27/10/2010.
16. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura de Uberaba. SINAN, Uberaba: Comunicação Pessoal, 2011.
17. Vita WP, Nicolai CCA, Azevedo MB, Souza MF, Baran M. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. *Rev Soc Bras Clin Med* 7: 11-14, 2009.
18. Wichmann O, Stark K, Shu PY, Niedrig M, Frank C, Huang JH, Jelinek T. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travelers. *BMC Infect Dis* 6: 120-129, 2006.
19. Wilder-Smith A, Earnest A, Paton NI. Use of simple laboratory features to distinguish the early stage of severe acute respiratory syndrome from dengue fever. *Clin Infect Dis* 39: 1818-1823, 2004.
20. World Health Organization. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva, 2009. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf. Acesso em 10/05/2012.