

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 9, n. 16, jan./jun. 2012
ISSN 1807-8850

UNILUS

Centro Universitário Lusíada
Rua Armando Salles de Oliveira, 150
Boqueirão – Santos/SP – Brasil
11050-071
(13) 3202-4500

Elisabete de Paula Silva Aragão

Pós-Graduada do Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESSP), São Paulo - SP

Olimpia Massae Nakasone P. F. de Oliveira

Médica Patologista Responsável Técnico pelo Laboratório Clínico do Hospital Privado em Santos - SP

Eliana Cláudia Perroud Morato Ferreira

Professora Mestre do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos - SP

Thiago de Arruda Souza

thiagorarruda1@yahoo.com.br
Professor Mestre do Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos – SP
Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Análises Clínicas (NAACL)

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DE DENGUE DE UM HOSPITAL PRIVADO EM SANTOS – SP

RESUMO

A dengue é uma doença que nas últimas décadas se tornou um sério problema de saúde pública principalmente em função do crescente número de casos observados ano a ano, o diagnóstico diferencial e rápido se tornou essencial para melhores condutas terapêuticas. Desta forma, exames laboratoriais mais rápidos, como hemograma, podem servir de parâmetro para auxílio diagnóstico, por apresentar alterações características como a leucopenia, plaquetopenia, linfocitose relativa e atipia linfocitária. Porém, dependendo do tempo de curso da infecção, é possível que as alterações hematológicas, tão comumente associadas à doença, não sejam os principais achados logo no início do quadro, fato que pode negligenciar a conduta clínica e o acompanhamento adequado desta enfermidade. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi determinar a frequência das principais alterações hematológicas encontradas nos pacientes com diagnóstico confirmado de dengue, a prevalência dos sorotipos na epidemia de dengue no período de maior infecção no ano de 2010 e determinar se há alterações hematológicas significativas entre os diferentes sorotipos. Este estudo tem caráter transversal, retrospectivo, observacional e comparativo, de uma coorte de 72 pacientes que tiveram o diagnóstico confirmado de dengue entre os meses de março a maio do ano de 2010, em um Hospital Privado em Santos-SP. Estes pacientes conforme a análise do sorotipo, foram estratificados em 03 grupos: sorotipo 01, 3/72 (4,2%), sorotipo 02, 66/72 (91,6%) e sorotipo 03 3/72 (4,2%). As alterações hematológicas mais frequentes encontradas nos pacientes foram plaquetopenia, leucopenia e linfocitose relativa. Dos casos analisados, 38/72 (52,8%) apresentaram plaquetopenia; 31/72 (43,1%) apresentaram leucopenia e 23/72 (31,9%) linfocitose relativa. Assim, os resultados sugerem que, mesmo em surtos de dengue, é fundamental que sejam realizados testes específicos para o diagnóstico confirmatório da doença, como sorologia para IgM em pacientes com suspeita clínica. Caso não seja possível a confirmação por sorologia, não excluir a suspeita de dengue apenas pela não alteração do hemograma.

Palavras-chave: Dengue, Sorotipo, Hematologia, Diagnóstico.

STUDY OF CHANGES OF PATIENTS HEMATOLOGICAL SEROLOGICAL DENGUE A PRIVATE HOSPITAL IN SANTOS - SP

ABSTRACT

Dengue is a illness that has become a serious public health problem in last decade, mainly due to the increasing number of cases observed every year, differential and quickly diagnosis, became essential for optimal therapeutic. Thus, laboratory tests like complete blood count, that can serve as a parameter to help diagnosis, by presenting characteristic such as leukopenia, thrombocytopenia, relative lymphocytosis and atypical lymphocytes. However, depending on the time course of infection, it is possible that the hematologic changes, so commonly associated with the disease, are not the aim laboratorial findings, which may neglect the clinical monitoring of this disease. Therefore, the objective of this study was to determine the frequency of mainly hematological changes in patients with confirmed diagnosis of dengue serotypes on the prevalence of outbreak in 2010 and determine if there are significant hematological abnormalities among different serotypes. This study is cross-sectional, retrospective, observational and comparative study of a cohort of 72 patients who had a confirmed diagnosis to dengue from March to May of 2010, at a Private Hospital in Santos-SP. These patients according to serotype analysis were stratified into 03 groups: serotype 01, 3/72 (4.2%), serotype 02, 66/72 (91.6%) and serotype 03 3/72 (4.2%). Hematological alterations frequently found in patients were thrombocytopenia, leukopenia and relative lymphocytosis. Of these cases, 38/72 (52.8%) presented with thrombocytopenia, 31/72 (43.1%) leukopenia and 23/72 (31.9%) relative lymphocytosis. Thus, these results suggest that even in dengue outbreaks, it is essential that tests be performed specifically for the confirmatory diagnosis of the disease, such as serologic test for IgM in symptomatic patients. If it is not possible to confirm by serology, do not get out the suspected dengue only by hematological changes.

Keywords: Dengue, Serotypes, Haematology, Diagnosis.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença causada por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, onde são conhecidos quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Apresenta-se sob a forma clássica, febre de dengue (FD) ou na forma grave, febre hemorrágica de dengue (FHD). Entretanto, diante das apresentações clínicas da doença no país e das dificuldades encontradas para classificar casos graves da doença como FHD, o Ministério da Saúde adotou desde o início dos anos 2000 uma classificação intermediária denominada “dengue com complicações” (DCC) (Brasil, 2009).

A transmissão ao homem é por meio da picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*. O período de incubação no mosquito varia de 8 a 12 dias. No homem, o período de incubação varia de 3 a 15 dias, em média de 5 a 6 dias. O período de transmissão começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o 6º dia da doença (Ministério da Saúde, 2002; WHO, 2009).

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) sugerem que anualmente cerca de 80 milhões de casos da doença ocorram no mundo. No Brasil, houve aumento da incidência nos casos de dengue após a introdução do sorotipo DENV-2 em 1990, em um surto de dengue hemorrágica no Rio de Janeiro (Martínez et al, 2005). A epidemia de 2010 foi caracterizada por: 1.381.254 casos notificados; incidência de 538,4 casos por 100 mil habitantes; 55,3% dos casos no sexo feminino; 33,5% dos casos confirmados laboratorialmente; predominando o sorotipo DENV-1 e com a característica de ocorrência de óbitos em pacientes que apresentavam comorbidades, apresentado 141 óbitos com letalidade de 4,9% (SIQUEIRA, et al, 2010). Segundo o Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, neste mesmo ano, cerca de 189.330 casos de dengue foram relatados, sendo 8.279 casos somente na cidade de Santos-SP, onde severas apresentações clínicas foram observadas, sendo relatadas 24 mortes relacionadas à dengue (CVE, 2011).

Por ser uma doença com sinais clínicos semelhantes aos de outras viroses, só é computado como caso confirmado de dengue o paciente que apresentar confirmação laboratorial, por exemplo, pelo teste sorológico que detecta anticorpos circulantes da classe IgM para o vírus da dengue, no período não epidêmico. Já no período de surtos e epidemias, os casos iniciais devem ter confirmação laboratorial, em seguida podem ser utilizados critérios clínicos e epidemiológicos para confirmação, mantendo-se a realização de sorologia para cerca de 10% dos casos (BACELO KL, 2006; Brasil, 2009). Por outro lado, outros testes laboratoriais, como hemograma (exame inespecífico), podem servir de parâmetro para auxílio diagnóstico, por apresentar alterações características, como a leucopenia, plaquetopenia, linfocitose relativa e atipia linfocitária (BACELO KL, 2006).

Porém, dependendo do tempo de curso da infecção, é possível que as alterações hematológicas, tão comumente associadas a este agravo, não sejam os principais achados logo no início do quadro, fato que pode negligenciar a conduta clínica e o acompanhamento adequado desta doença (Barros, et al, 2008).

OBJETIVOS

Determinar as principais alterações hematológicas encontradas em pacientes com diagnóstico confirmado de dengue.

Determinar o sorotipo prevalente na epidemia de dengue no ano de 2010, no período de maior infecção.

Determinar se há alterações hematológicas significativas entre os diferentes sorotipos.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter transversal, retrospectivo, observacional e comparativo, de uma coorte de 72 pacientes que tiveram o diagnóstico confirmado de dengue entre os meses de março a maio no ano de 2010, em um Hospital Privado em Santos-SP. As informações destes pacientes foram obtidas através de prontuários de exames previamente realizados no laboratório de análises clínicas do mesmo hospital. O período de coleta dos dados dos prontuários ocorreu entre os meses de Julho e Agosto de 2011.

É importante salientar que estes dados somente foram obtidos após aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos do Centro Universitário Lusíada (Santos-SP) (parecer n°. 093/2011). Foi considerado diagnóstico de dengue, a positividade do teste imunocromatográfico (DENGUE DUO Bioeasy - detecção do antígeno NS1 e o anticorpo IgG/IgM) realizado logo após a consulta médica; seguida da confirmação da pesquisa do NS1 após 03 dias e também da confirmação da pesquisa de anticorpos após 06 dias do teste imunocromatográfico. O teste imunocromatográfico foi realizado pelo Laboratório do Hospital Privado de Santos-SP e os outros testes confirmatórios foram realizados pelo Instituto de Medicina Tropical de São Paulo-SP. Para a identificação dos sorotipos do vírus da dengue foi utilizada a técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR MULTIPLEX) para a detecção qualitativa do RNA do vírus. Foram excluídos os casos em que os pacientes não realizaram as pesquisas de NS1 ou a pesquisa de anticorpos ou PCR para a identificação do sorotipo do vírus, nos períodos orientados pelo Instituto Adolf Lutz. Os dados obtidos de hemograma, sorologia para dengue, sorotipos e de idade e gênero foram agrupados e armazenados através dos programas Excel. A análise estatística foi realizada através do programa Statistica (versão 7.1). A diferença estatística, entre as médias da contagem de leucócitos, linfócitos e plaquetas entre os grupos, foi determinada pelo método ANOVA e teste de Tukey HSD – Honestly Significant Difference. Foi considerado leucopenia valores abaixo de 4.000 leucócitos/mm³, plaquetopenia abaixo de 150.000 plaquetas/mm³ e linfocitose relativa valores acima de 40% na contagem diferencial de leucócitos.

Estas análises foram realizadas no Núcleo de Computação Científica - Dr. Nelson Teixeira (NCC-NT) situado no campus III, do Centro Universitário Lusíada – UNILUS, Santos – SP.

RESULTADOS

A população analisada foi de 72 pacientes com a mesma frequência do gênero masculino (n= 36) e feminino (n=36), a faixa etária média foi de 42,8 anos, com idade mínima de 06 anos e máxima de 83 anos.

Conforme a característica do sorotipo, os pacientes foram estratificados em grupo 01 (DENV/1), 02 (DENV/2) e 03 (DENV/3). Assim, do total de pacientes do grupo 01 foi de 4,2% (03/72); grupo 02, 91,6% (66/72) e grupo 03, 4,2% (03/72) (Tabela 01). O grupo 01 apresentou média de idade de 51,0 anos sendo 100% (03/03) do gênero masculino; o grupo 02 média de 41,4 anos com 46,9% (31/66) do gênero masculino e o grupo 03 média etária de 66,3 anos e 66,6% (02/03) do gênero masculino.

Em relação à análise do hemograma, destes 72 pacientes com diagnóstico de dengue, 31/72 (43,1%) apresentaram leucopenia, 38/72 (52,8%) plaquetopenia e 23/72 (31,9%) linfocitose relativa (Tabela 01). Sendo que 18/72 (25%) apresentaram leucopenia e plaquetopenia simultaneamente e 13/72 (18,1%) destes pacientes apresentaram concomitantemente plaquetopenia, leucopenia e linfocitose relativa.

Ao avaliar os grupos, o grupo 01 apresentou 2/3 (66,6%) de leucopenia, 1/3 (33,3%) de plaquetopenia e 0/3 (0%) de linfocitose. O grupo 02 apresentou 29/66 (43,9%) de leucopenia, 35/66 (48,6%) de plaquetopenia e 20/66 (30,3%) de linfocitose.

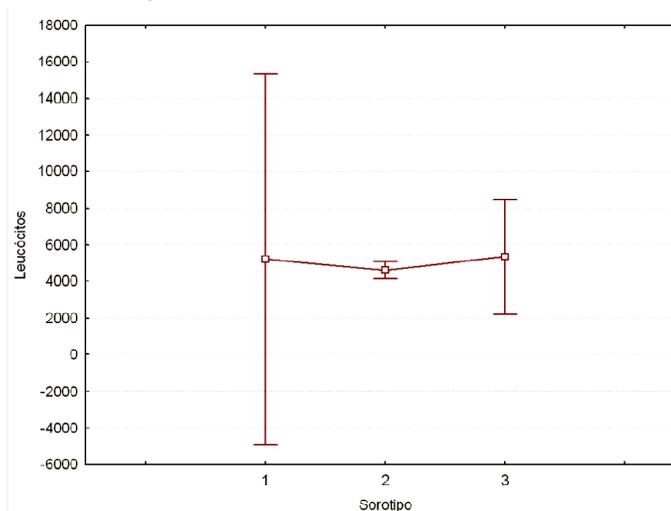
O grupo 03 apresentou 0/3 (0%) de leucopenia, 2/3 (66,6%) de plaquetopenia e 3/3 (100%) de linfocitose (Tabela 01).

Tabela 1 - Comparação entre os sorotipos encontrados com os achados no hemograma.

Grupo / Sorotipo	Leucopenia	Plaquetopenia	Linfocitose Relativa
01 (DENV1) - 3 (4,2%)	2/3 (66,6%)	1/3 (33,3%)	0/3 (0%)
02 (DENV2) - 66 (91,6%)	29/66 (43,9%)	35/66 (48,6%)	20/66 (30,3%)
03 (DENV3) - 3 (4,2%)	0/3 (0%)	2/3 (66,6%)	3/3 (100%)
n. 72	31 (43,1%)	38 (52,8%)	23 (31,9%)

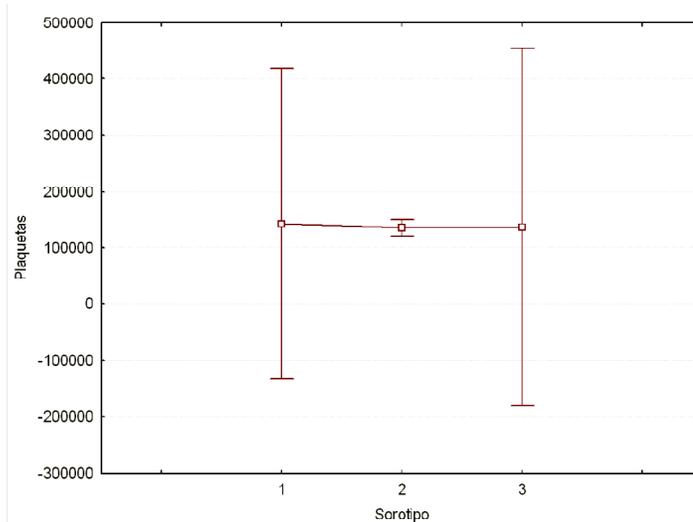
A contagem média do número de leucócitos (/mm³) no grupo 01 foi de 5.200, no grupo 02 4.610 e no grupo 03, 5.333, não apresentado diferença estatística entre estas médias (p = 0,73) (Figura 01).

Figura 1 - Diferença das médias de leucócitos entre os grupos. (p=0,73).



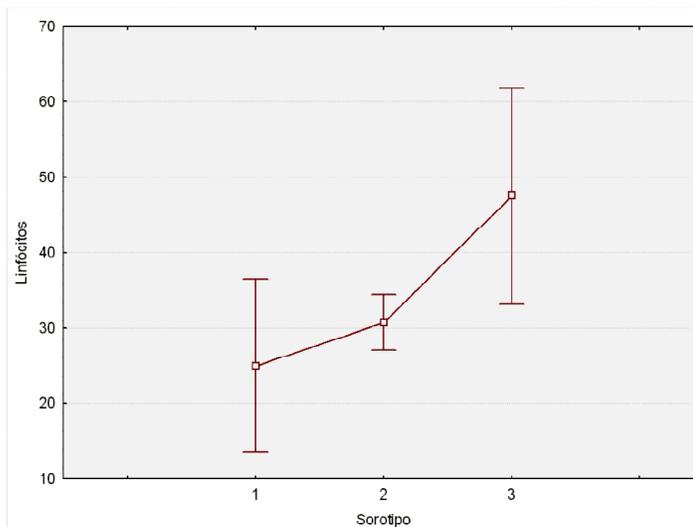
Por sua vez, a contagem média das plaquetas (/mm³) no grupo 01 foi de 143.000, no grupo 02, 136.090 e no grupo 03, 137.333, também não apresentado diferença estatística entre as médias (p = 0,98) (Figura 02).

Figura 2 - Diferença das médias de plaquetas entre os grupos. (p=0,98).



Em relação a média de linfócitos (%) no grupo 01 foi de 24,9%, no grupo 02, 30,7% e no grupo 03, 47,5%, não apresentado diferença estatística entre as médias ($p = 0,12$), porém com uma tendência de aumento entre o grupo 1 e 3. (Figura 03).

Figura 3 - Diferença das médias de linfócitos entre os grupos. (p=0,12).



DISCUSSÃO

Antes da confirmação do teste sorológico, testes hematológicos geralmente são realizados, como o hemograma, exame de fácil acesso e rápida realização, que proporciona dados indispensáveis, como a leucopenia. Este achado no período de estado febril aguda, de 02 a 07 dias de duração, associado a mais um ou mais das seguintes manifestações: cefaléia, dor retroorbital, mialgia, dor nas articulações, exantema e manifestações hemorrágicas – definem casos suspeitos de dengue, tornando-se assim um consequente indicador da necessidade terapêutica (OPAS, 2000).

Neste estudo, conforme objetivos foi observada frequência razoável de leucopenia (43,1%), plaquetopenia (52,8%) e de linfocitose (31,9%) em casos confirmados de dengue.

Os resultados de leucopenia (43,1%) mostraram semelhança aos de Ayyub, et al (2006), que mostraram a ocorrência de 48,73% e de Wichmann et al (2006) com 53,2%. Porém, diferem dos encontrados por Barros et al (2008) no Pará, no qual a presença de leucopenia foi de 25,2% e também difere do trabalho de Oliveira et al (2009) que mostrou leucopenia em 68,3% dos casos.

A outra variável estudada, a plaquetopenia (52,8%), também mostra diferença comparado ao estudo de Barros et al (2008) com plaquetopenia de 24,3% e de Ayyub et al (2006) com frequência de 79,5%. Porém, nota-se similaridade, mais uma vez, ao trabalho de Wichmann et al (2006), que após analisar características clínicas e laboratoriais de indivíduos que passaram por áreas endêmicas para dengue, com teste ELISA de captura para IgM positivo, mostrou que 48,9% apresentaram plaquetopenia. Neste mesmo estudo, 40,4% dos pacientes apresentaram ambas as alterações, leucopenia e plaquetopenia, o que difere do encontrado no presente estudo, em que a frequência foi de 25%.

Um dos motivos que pode explicar estas diferenças das médias das variáveis estudadas (leucopenia e plaquetopenia) deve-se provavelmente ao período em que os dados do hemograma foram obtidos. Pois, sabe-se que no início da infecção pode não ocorrer estes tipos de alterações, que se acentua nos últimos dias da doença, como relatado por Oliveira et al (2009), quando demonstrou queda do número de plaquetas a partir do 3º dia no FD e a partir do 1º e 2º dias na FHD. Demonstrou também que a mediana dos valores de plaquetas foram menores na FHD desde o primeiro dia de sintomatologia em relação à FD. Porém, a evolução diária da plaquetopenia foi semelhante, atingindo o menor número no 7º dia e recuperando-se a partir daí. Estudo de SILVA (2008) colabora com tal afirmação, pois encontrou valores mais baixos de plaquetas entre o quinto e o sétimo dias de início dos sintomas, ao estudar a cinética de viremia e identificar marcadores preditivos do desenvolvimento das formas mais graves. Este raciocínio também pode ser explicado em relação aos leucócitos, que também no estudo de Oliveira et al (2009), a leucopenia apresentou-se mais precocemente na FHD, sendo observada já no 2º dia de sintomatologia e recuperando-se a partir do 8º dia. No FD, a leucopenia foi evidenciada do 3º ao 8º dia com recuperação semelhante à ocorrida na FHD.

Ao comparar as variáveis plaquetas, leucócitos e linfócitos, entre os grupos, no intuito de sugerir que determinada infecção pudesse acarretar em uma maior patogenicidade com consequências hematológicas diferentes entre os sorotipos, neste estudo não ficaram evidenciados, já que estatisticamente nenhuma diferença foi observada. É provável que o número de casos estudados, principalmente no grupo 01 (n=3) e grupo 03 (n=3), não são suficientes para concluir qualquer hipótese sugerida. Porém, como proposto por (DANTAS; SILVEIRA, 2011), quando ocorre convivência simultânea ou sequencial de dois ou mais sorotipos de vírus e o paciente é reinfectado por um sorotipo diferente do que o infectou a primeira vez, particularmente pelo sorotipo 2 ou 3, pode ocorrer formas mais graves da doença. Outra sugestão, proposta por Silva (2008), foi que os níveis de viremia estão associados com a sintomatologia e a presença de plaquetopenia ao analisar a cinética de viremia em pacientes com diferentes formas clínicas de dengue.

Apesar deste estudo evidenciar prevalência de infecção pelo sorotipo DENV-2, Siqueira (2010) observou na epidemia de 2010 predomínio do sorotipo DENV-1, em nível nacional.

CONCLUSÃO

Em conclusão, as alterações hematológicas mais frequentes encontradas nos pacientes estudados foram plaquetopenia, leucopenia e linfocitose relativa.

Na epidemia de dengue do ano de 2010 na cidade de Santos, teve maciça prevalência a infecção pelo sorotipo DENV-2, que na comparação com as outras infecções pelos outros sorotipos não foi evidenciado estatisticamente nenhuma diferença, mostrando que as alterações independem do sorotipo acometido.

Assim, nossos resultados sugerem que, mesmo em surtos de dengue, é fundamental que sejam realizados testes específicos para o diagnóstico confirmatório da doença, como sorologia para IgM em pacientes com suspeita clínica. Caso não seja possível a confirmação por sorologia, não excluir a suspeita de dengue apenas pela não alteração do hemograma, pois, dependendo do tempo de curso da infecção, é possível que as alterações hematológicas, tão comumente associadas a este agravo, não sejam os principais achados logo no início do quadro, fato que pode negligenciar a conduta clínica e o acompanhamento adequado desta doença.

REFERÊNCIAS

- AYYUB, M. et al. Characteristics of dengue fever in a large public hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *Journal Ayub Medical College* 18:9-13, 2006.
- BACELO, K. L. Dengue: Aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnósticos da infecção e avaliação dos resultados das sorologias para dengue solicitadas ao Laboratório Santa Rosa no período de 01/11/02 a 28/02/03. *Laes & Haes*. 2006; 27(158):256-78.
- BARROS, L. P. S. et al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de dengue. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 30:363-366, 2008.
- BRASIL. *Guia de vigilância epidemiológica* 7ed. Brasília, Brasil: Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde; 2009.
- Centro de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/cve_dengue.html>. Acesso em: 25/09/2011.
- DANTAS, V. C. S. Dengue novas manifestações de uma velha doença" Relato de caso e estudo comparativo entre o vírus do dengue sorotipo 3 e o da febre amarela" *Revista Médica*-Vol. 37 – Número 2 - Abril a Junho de 2003 - R.J.
- MARTÍNEZ, R. A.; DÍAZ, F. A.; VILLAR, L. A. Evaluation of the World Health Organization clinical definition of dengue. *Biomedica*. 2005; 25(3):412-6.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde (Funasa). *Dengue: diagnóstico e manejo clínico*. Funasa: 2002;28-40.
- 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
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas*: guías para su prevención y control. Washington: Pan-American Health Organization; 2000.
- SILVA, Ana Maria da. *Estudo de cinética de viremia do vírus dengue sorotipo 3 em formas clínicas da dengue com diferentes níveis de gravidade*. Recife: 2008. 158 f.: il. FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES Mestrado em Saúde Pública
- SILVEIRA, F. G. Estudo da Resposta Inflamatória Associada a Apoptose em Células Dendríticas Derivadas de Monócitos Humanos Induzida pela Infecção de vírus Dengue Sorotipo 3, 2011.

ARAGÃO, E. de P. S. • OLIVEIRA, O. M. N. P. F. de • FERREIRA, E. C. P. M. • SOUZA, T. de A.
Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnóstico sorológico de dengue de um hospital privado em Santos – SP
Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 9, n. 16, jan./jun. 2012, ISSN 1807-8850

SIQUEIRA JR, J. B. et al. **Dengue no Brasil:** tendências e mudanças na epidemiologia, com ênfase nas epidemias de 2008 e 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, 2010 (7). p 157-171.

WICHMANN, O. et al. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travellers. **BMC Infect Diseases.** 2006;6:120-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dengue:** guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. New ed. Geneva: TDR: World Health Organization; 2009.