

HEMOGRAMA: CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SUSPEITA DE DENGUE

HEMOGRAM: DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS IN FRONT OF SUSPICIOUS DENGUE

Shelsea Schiavo¹

Resumo

O *Aedes aegypti* é o mosquito que transmite a dengue, uma doença infecciosa que vem se tornando um grave problema de saúde não apenas para o Brasil, mas para muitos outros países. Mais presente em regiões tropicais e sub-tropicais, da América do Sul, a doença vem se alastrando e comprometendo seriamente as políticas de saúde, que mesmo com várias campanhas de prevenção, ainda há negligência da população, ocasionando alta morbidade e morte em crianças e adultos. Neste sentido, esse artigo que tem como metodologia a revisão da literatura, analisa a importância do exame de hemograma ser interpretado corretamente nos casos de suspeita de dengue. Como principais alterações hematológicas que podem ser observado no hemograma, citam-se: linfocitopenia, presença de linfócitos atípicos leucopenia, alteração nas transaminases e plaquetopenia. Nos casos onde há hemorragias decorrente da febre da dengue, o exame de hemograma aponta para uma prolongada plaquetopenia e a presença de linfócitos atípicos com um número muito elevado. Conforme for a evolução clínica do paciente e a gravidade da doença, também há alterações hematológicas.

Palavras-chaves: *Aedes aegypti*. Dengue. Hemograma.

Abstract

Aedes aegypti is the mosquito that transmits dengue, an infectious disease that is becoming a serious health problem not only for Brazil, but for many other countries. More present in tropical and subtropical regions of South America, the disease has been spreading and seriously compromising health policies, which, even with several prevention campaigns, are still neglected by the population, causing high morbidity and death in children and adults. In this sense, this article, whose methodology is the review of the literature, analyzes the importance of the blood test to be correctly interpreted in cases of suspected dengue. The main hematological alterations that can be observed in the hemogram include: lymphocytopenia, presence of atypical lymphocytes leucopenia, change in transaminases and thrombocytopenia. In cases where there is hemorrhage due to dengue fever, the blood test indicates a prolonged thrombocytopenia and the presence of atypical lymphocytes with a very high number. Depending on the clinical evolution of the patient and the severity of the disease, there are also haematological alterations.

Key-words: *Aedes aegypti*. Dengue. Blood count

¹ Aluna do Curso de Especialização em Hematologia Essencial e Prática da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP. E-mail: shelseaschiavo@outlook.com.

1. Introdução

O hemograma é o exame laboratorial mais requisitado na área médica, utilizado para analisar as suspeitas de diferentes tipos de patologia. Os dados possibilitam ao profissional conhecer a condição clínica do paciente, detectando doenças hematológicas e sistêmicas, além de indicar anemias, neoplasias hematológicas, reações infecciosas e inflamatórias. É um exame que serve para acompanhar os resultados de terapia medicamentosa e possíveis distúrbios plaquetários, inclusive, sobre a anemia, o hemograma consegue classificar conforme for apresentar as alterações quanto a forma, tamanho, cor e estrutura das hemácias. (HENRRY, 2008)

Álvaro (2010) comenta que o exame de hemograma avalia os elementos celulares do sangue quantitativamente e qualitativamente, observando três séries celulares presentes no sangue, quais sejam: eritrócitos, leucócitos e plaquetas, compondo o eritrograma, leucograma e plaquetograma.

Assim como é indicado para avaliação de várias patologias, o exame de hemograma é também recomendado para todos os pacientes com suspeita de dengue.

Para Samuel e Tyagi (2006), a dengue é considerada a *arbovirose* mais frequente em todo o mundo, constituindo causa importante de morbidade e mortalidade.

Gubler (1998) explica que o vírus da dengue, que é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviridae*, e apresenta diferentes propriedades antigênicas que são caracterizadas em quatro sorotipos: vírus dengue 1 (DENV 1), vírus dengue 2 (DENV 2), vírus dengue 3 (DENV 3) e vírus dengue 4 (DENV 4).

Brito (2007) explica que independente de qual sorotipo for a infecção, ela estará associada ao desenvolvimento de doença febril leve, autolimitada, ressaltando que algumas formas graves têm sido associadas a infecções secundárias.

Dados publicados recentemente pelo Ministério da Saúde revelaram que até o dia 13 de abril de 2019, foram registrados 451.685 casos prováveis de dengue no Brasil, um aumento de 339,9% em relação ao mesmo período do ano passado. (BRASIL, 2019)

Atualmente, a dengue é uma das doenças com maiores números de incidência no Brasil, atingindo a população de todos os estados, independentemente da classe social e idade. Sendo assim, se torna de grande relevância que o profissional médico seja capaz de identificar precocemente a patologia, oferecendo um tratamento adequado e a tempo de uma recuperação mais rápida.

O vírus da dengue quando infecta o indivíduo, causa uma doença de amplo espectro clínico, provocando febre hemorrágica, baixo nível de contagem das plaquetas, hemorragias graves, presença de petéquias por todo o corpo, (BRASIL, 2008).

O exame de hemograma apresenta uma análise para o pré-diagnóstico, portanto, é um recurso de extrema importância para a rápida confirmação da doença e providências urgentes a serem tomadas para a recuperação do paciente.

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo, analisar as características diagnósticas do hemograma frente a suspeita de dengue.

A metodologia do estudo é de caráter científico, com base na revisão da literatura. De acordo com Roman e Friedlancer (1998), esse método visa sintetizar de forma ordenada, resultados já obtidos em pesquisas sobre um determinado tema, contribuindo para o conhecimento da temática.

2. Revisão da Literatura

Originário do continente africano, da região etíópica, o *Aedes aegypti* é o mosquito da ordem Díptera, da família *Culicidae* e do gênero *Aedes*. A entrada do inseto no continente americano se deu com a expansão da navegação marítima, e a chegada de navios negreiros com a migração de muitas pessoas (NEVES et al., 2011).

Medindo menos de 1 (um) cm, o mosquito *Aedes aegypti* de cor preta com listras brancas no corpo e nas pernas, possui uma aparência inofensiva. Com hábitos diurnos e crepuscular, o vetor adulto vive em média 45 (quarenta e cinco) dias (BRASIL, 2006). A fêmea possui hábito hematófago e se infecta com o vírus após sugar o sangue de um indivíduo contaminado e que se encontra na fase febril aguda, podendo transmitir o vírus verticalmente a sua próxima geração. O período de incubação nos humanos, que pode ou não apresentar sintomas, é de 4 (quatro) a 7 (sete) dias, podendo variar entre 3 (três) a 14 (quatorze) dias. (REY, 2011).

Xavier et al. (2014) comentam que o homem é infectado através da picada do inseto hematófago fêmea *Aedes aegypti*, sendo que uma das doenças transmitidas é a dengue.

Chiaravalloti Neto et al. (2006) e Ribeiro et al. (2008) afirmam que a dengue é a doença infecciosa de maior incidência nas áreas intertropicais, podendo ser definida como resultado das mudanças ambientais, climáticas e sociais, urbanização desordenada e acelerada, e principalmente, pelas condições precárias de saneamento básico, abastecimento de água e coleta de lixo.

Pelo elevado grau de morbidade e mortalidade, a dengue constitui um dos principais problemas de saúde pública no Brasil (NOGUEIRA et al., 2000; BRAGA; VALLE, 2007). Dados divulgados pelo Ministério da Saúde informam que o número de casos de dengue no país vem aumentando consideravelmente. Em seu relatório, o Ministério da Saúde aponta que entre os meses de dezembro de 2018 à março de 2019, foram registrados um crescimento de 264% de casos de notificação de doenças transmitidas pelo Aedes, como a Dengue. (BRASIL, 2019)

A dengue é manifestada como uma doença infecciosa aguda caracterizada por um amplo espectro clínico, podendo variar desde formas de infecção assintomática ou febre indiferenciada, até as formas mais graves, como hemorragias e/ou choque. (PONTES; NETTO, 1994)

Xavier et al. (2014) discorrem que há 4 (quatro) variações do vírus da dengue já evidenciadas, sendo os subtipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. Como há uma imunidade específica em média para 90 (noventa) dias, o mesmo vírus não atinge uma pessoa mais de uma vez. Contudo, King, Anderson e Marshall (2002) alertam que após este período os pacientes poderão ser contaminados por outro sorotipo.

Não há um tratamento específico para a dengue, sendo que a medida terapêutica mais importante é a hidratação, por via oral, e nos casos mais graves, a hidratação e medicamentos deve ser feita por via intravenosa. (VILA BOAS et al., 2011)

Junto com as informações e os dados semiológicos que são obtidos na consulta médica, o médico tem o laboratório clínico como uma grande ferramenta de auxílio.

Xavier et al. (2014) mencionam que para obter o diagnóstico da dengue, são aplicados critérios clínico-laboratoriais, envolvendo uma investigação da origem do paciente (região, cidade, bairro, etc.) da situação epidemiológica, que estão sob suspeita da doença.

São dois aspectos que podem ser apresentados nas alterações laboratoriais, os exames inespecíficos e os exames específicos.

Os exames inespecíficos são caracterizados por determinações obtidos pelos exames de: hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagem de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial (PTT), tempo de protrombina (TAP), dosagem do complemento C3, D-dímero, dosagem de proteínas totais e frações, ureia, creatinina, dos eletrólitos (sódio, potássio e cloro), das transaminases (ALT e AST), proteína C-reativa (PCR) e gasometria. (XAVIER et al., 2014)

Dentre esses exames, destaca-se o hemograma para abordar especificamente o diagnóstico da dengue.

Naoum e Naoum (2008) afirmam que foi em 1925 que o hemograma foi inserido na prática médica, com critérios elaborados pelo médico e farmacêutico alemão V. Schilling. O nome hemograma refere-se ao conjunto de avaliações das células do sangue que, juntamente com dados clínicos, possibilita diagnósticos e prognósticos de inúmeras patologias.

A realização do exame de hemograma, apresenta em seu processo 4 (quatro) etapas: 1 - procedimento de coleta da amostra de sangue periférico; 2 - contagem das células, incluindo determinações dos índices da série vermelha; 3 - determinação diferencial dos leucócitos; 4 - microscopia do esfregaço de sangue periférico para avaliação de potenciais anormalidades morfológicas. (ZAGO, 2004)

O hemograma é composto por três determinações básicas que incluem as avaliações dos eritrócitos (ou série vermelha), dos leucócitos (ou série branca) e das plaquetas (ou série plaquetária).

A análise da série vermelha é constituída por 6 (seis) determinações básicas: Contagem de eritrócitos (CE): $10^6/\text{mm}^3$; Dosagem da hemoglobina (Hb):g/dL; Hematócrito (Ht):%; Volume Corpuscular Médio (VCM): μm^3 ou fm^3 ; Hemoglobina Corpuscular Média (HCM):pg; Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM):g/dL. Com a introdução de novas tecnologias é possível obter com as avaliações das células do sangue, dados sobre diâmetro ou superfície celular, histograma e gráficos de distribuição de células. No caso da análise da série vermelha, a automatização fornece o índice RDW que avalia a amplitude da superfície dos eritrócitos. (NAOUM; NAOUM, 2008)

Quanto a série branca, a análise é realizada através de 2 (dois) índices, quais sejam: Contagem total de leucócitos (CTL): $10^3/\text{mm}^3$ e Contagem diferencial de leucócitos (CDL), sendo que esse é constituído pelos seguintes índices: neutrófilos (Bastonetes e Segmentados):% e $10^3/\text{mm}^3$; Eosinófilos:% e $10^3/\text{mm}^3$; Basófilos:% e $10^3/\text{mm}^3$; Linfócitos:% e $10^3/\text{mm}^3$; Monócitos:% e $10^3/\text{mm}^3$. Naoum e Naoum (2008) mencionam que a contagem diferencial de cada leucócito é emitida em % (ou valor relativo) e em $10^3/\text{mm}^3$ (ou valor absoluto), sendo que o valor absoluto tem melhor expressão diagnóstica em relação ao valor relativo.

A análise das plaquetas é realizada quantitativamente (CP: $10^3/\text{mm}^3$). É possível também ser obtido, o índice PDW (%) com contadores automatizados, apresentando o resultado da amplitude da superfície das plaquetas quantificadas, bem como o MPV (fm^3) que indica o volume médio plaquetário.

Zago (2004) afirma que os valores de referência podem ser diferentes de um laboratório para outro, devendo o usuário ter conhecimento dos valores que são aplicados no

local onde o exame é realizado, bem como observar as possíveis variações quanto à idade, sexo, raça, estrutura corporal ao estado psicológico, e os métodos utilizados. É preciso que cada clínico compare a transferibilidade desses dados para sua própria situação. Como parâmetro, segue a tabela 1 com os valores referenciais de um hemograma completo.

Tabela 1: Valores referenciais de um hemograma completo

Eritrograma		
	Mulheres	Homens
Eritrócitos ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,0 – 5,6	4,5 – 6,5
Hemoglobina (g/100mL)	12,0 – 16,5	13,5 – 18,0
Hematócrito (%)	35 - 47	40 - 54
VCM (fL)	82 - 92	82 – 92
HCM (pg)	27 - 34	27 – 34
CHCM (g/dL)	32 – 36	32 – 36

Leucograma		
	Adultos (Homens e Mulheres)	
	%	/mm
Leucócitos		4.000 – 10.000
Mielócitos	0	0
Metamielócitos	0	0
Bastonetes	0 – 5	0 – 500
Segmentados	40 – 80	2.000 – 7.000
Eosinófilos	1 – 6	200 – 500
Basófilos	0 – 2	0 – 100
Linfócitos	20 – 40	1.000 – 3.000
Monócitos	2 – 10	200 – 1.000

Plaquetograma	
	Adultos (Homens e Mulheres)
	/mm
Plaquetas	140.000 – 450.000

Fonte: Wallach (1999)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que a dengue apresenta como forma clássica, dentre outros aspectos, a presença de leucopenia detectada pelo hemograma. As formas mais graves indicam queda acentuada de plaquetas ($\leq 100.000/\mu\text{L}$) e aumento do hematócrito. (OMS, 2009)

Xavier et al. (2014) comentam que no segundo dia de febre, a dengue clássica apresenta no exame leucograma com leucopenia e neutropenia, sendo que no quarto ou quinto dia esta leucometria pode chegar a 2 mil a 4 mil leucócitos com apenas 20% - 40% de neutrófilos. Raros plasmócitos e linfócitos atípicos são às vezes encontrados no quinto e sexto dias.

Nas três séries do terceiro ao sexto dia, o flavivírus causa inibição significativa da hematopoese, com trombocitopenia, reticulocitopenia e medula hipocelular. Já no quarto dia de febre a medula pode mostrar ausência virtual de células de granulocitopoese. (XAVIER et al., 2014)

Khan et al. (2010) e Wilder-Smith, Earnest e Paton (2004) relatam alterações da séria vermelha como consequência da infecção pelo vírus, principalmente em casos mais graves como dengue com complicações ou na forma hemorrágica. Segundo critérios adotados pela OMS, na dengue hemorrágica, há o aumento do hematócrito para confirmação da hemoconcentração.

Hemogramas com resultados de alterações agudas são sinais de alerta em pacientes com dengue. Como há aumento no número de neutrófilos na dengue hemorrágica, no quinto dia de febre pode ocorrer até neutrofilia e granulações tóxicas, elevando a contagem de linfócitos, com presença de linfócitos atípicos, imunócitos e plasmócitos em número significativo (5% a 10%), sugerindo ser uma resposta imunológica secundária. (XAVIER et al., 2014)

De acordo com o Ministério da Saúde, crianças até 15 anos e adultos apresentam hematócrito 20% acima do limite do valor de referência. Além disso, em cerca de 30% dos casos observa-se leucocitose (BRASIL, 2007).

King, Anderson e Marshall (2002) afirmam que a resposta imunológica secundária é inapropriada, sendo insuficientes para inativação dos anticorpos, facilitando a entrada dos vírus nos monócitos e espalhando-se para todos os tecidos linfoides, para a medula óssea e as áreas onde houver macrófagos fixos.

Além da capilaridade generalizada induzida pelas citocinas, a síndrome hemorrágica ocorre principalmente pela facilidade e o extravasamento de plasma e eritrócitos, em razão dos fatores de necrose tumoral (TNF), das interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10) e do interferon gama, aumentados. (KING; ANDERSON; MARSHALL, 2002)

A contagem de plaquetas em casos de dengue clássica, ela poderá estar normal ou diminuída, já na dengue hemorrágica, em pacientes adultos, é mandatória uma contagem inferior a 100.000 plaquetas/mm³, sendo que a hemoconcentração é detectada em apenas 50% dos casos, enquanto a plaquetopenia se manifesta mais frequentemente em torno de 70% a 80% dos casos. (XAVIER et al., 2014)

Para Oliveira et al. (2009), quaisquer uma dessas alterações sendo observadas no hemograma sugerem indícios da dengue amparadas ainda pelos achados clínicos indicativos.

Wilder-Smith, Earnest e Paton (2004), comparando pacientes com dengue e com Síndrome Respiratória Aguda Grave, observaram aumento de hemoglobina em 22% dos casos de dengue. Khan et al. (2010) constatou a redução de hemoglobina em 11,7% dos indivíduos com febre de dengue. Em 2007, ao analisarem 543 casos de dengue, pelo sorotipo 3, Oliveira et al. (2009), constataram leucopenia em 69,8% dos casos. Corroborando com esses achados, Wilder-Smith, Earnest e Paton (2004) em Singapura e Wichman et al. (2006) na Alemanha, observaram elevada frequência de leucopenia, respectivamente, 86,0% e 53,2% de pacientes com diminuição de células brancas.

Oliveira et al. (2012) explicam que embora muitos achados demonstrem uma frequência bastante variada, esses índices são aceitos, visto que, são parâmetros definidos para os casos de febre de dengue pela OMS. Contudo, em 2009-2010, esses índices não seguiram a média dos parâmetros, apresentando apenas 32% de alteração. Neste sentido, Barros et al. (2009) realizaram um estudo com 210 pacientes onde constataram que apenas 25% dos casos eram de dengue.

Já os casos de aumento no número de linfócitos foram bastante raros, entre 1,3% e 7,2%. O mais frequente foi a linfopenia, apresentando em 2005-2006, 45,1%, e, em 2009-2010, 14,9%. No estudo realizado por Oliveira et al. (2009) foram observados a linfopenia em 67,8% dos casos, e 100% constatados por Wilder-Smith, Earnest e Paton (2004). Segundo Oliveira et al. (2014), o que justifica esse fenômeno é que em muitos casos a diminuição dos linfócitos acompanha a queda das células brancas totais.

Em todas as amostras de dengue, foi observada a queda de plaquetas, com níveis abaixo de 50.000 células/ μ L, indicativo de dengue com complicações. Em mais de 40% dos pacientes no período de 2009-2010, houve a queda dos níveis de plaquetas abaixo de 100.000 células/ μ L. Wichman et al. (2006) observaram 48,9% de diminuição nos níveis de plaquetas.

Na pesquisa realizada por Vita et al. (2009) que analisou pacientes a óbito por dengue, foi constatado que 92,3% dos pacientes apresentaram trombocitopenia.

3. Conclusão

A contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. É comum observar a linfocitose com atipia linfocitária e destacam-se a concentração de hematócrito e a trombocitopenia (contagem de plaquetas abaixo de 100.000/ mm^3).

As principais alterações hematológicas indicadas nos resultados para a suspeita do diagnóstico de dengue apontaram para a leucopenia, a plaquetopenia, a linfopenia, bem como a presença de linfócitos atípicos. Em pacientes com febre hemorrágica, há a presença de linfopenia e plaquetopenia mais acentuadas e maior número de linfócitos atípicos

Referências

BARROS, L.P.S. et al. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. **Rev Bras Hematol Hemoter** 30: 363-366, 2008.

BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**. 2007, v.16, n.2, p. 113-118, mês. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dengue**: roteiro para capacitação de profissionais médicos no diagnóstico e tratamento: manual do monitor. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2. ed. Brasília: Diretoria Técnica de Gestão 2006. 72 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e Educação na Saúde. **Dengue**: Decifra-me ou devoro-te. Brasília, 2007. 24p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

CHIARAVALLOTI NETO, F. et al. Controle do dengue em uma área urbana do Brasil: avaliação do impacto do Programa Saúde da Família com relação ao programa tradicional de controle. **Caderno Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 22, n.5. p. 987-997, maio. 2006.

KHAN, E. et al. Demographic and clinical features of dengue fever in Pakistan from 2003-2007: a retrospective cross-sectional study. **PLoS One** 5:125, 2010.

KING, C.A.; ANDERSON, R.; MARSHALL, J.S. *Dengue virus selectively induces human mast cell chemokine production*. **J. Virol.**, 76: 8408-19, 2002.

LEFEVRE, A. M. C. et al. Representações dos agentes de combate ao *Aedes aegypti* sobre a estratégia de retirada do inseticida nas ações de controle do vetor. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 6, n. 4, p. 359-72, 2003.

NAOUM, P.C; NAOUM, F.A. Interpretação Laboratorial do Hemograma. **Ciências News**, 2008. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/Interphemo.pdf>. Acesso em:

NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P.M. **Parasitologia humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.

NOGUEIRA, R.M.R.; MIAGOSTOVICH, M.P.; SCHATZMAYR, H.G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. **Cad. Saúde Públ.**, v. 16, n. 1, p. 205-11, 2000.

OLIVEIRA, E.C.L. et al. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Rev Soc Bras Med Trop** 42: 682-685, 2009.

OLIVEIRA, A.C.S. et al. **Alterações do hemograma no diagnóstico de dengue**: um estudo de 1.269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. Vol. 41 (4): 401-408. out.-dez. 2012.

PONTES, R. J. S.; NETTO, A. R. Dengue em localidade urbana da região sudeste do Brasil: aspectos epidemiológicos. **Revista de Saúde Pública**, v. 28, n. 3, p. 218-27, 1994.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

RIBEIRO, A.F. et al. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. **Rev. Saúde Públ.**, v. 40, n. 4, p. 671-6, 2008.

VILAS BOAS, V.A. et al . Triagem sorológica e influência do conhecimento sobre a dengue em pacientes do ambulatório de especialidades do SUS. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 47, n. 2, p. 129-136, Abril, 2011 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000200006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 maio 2019.

VITA, W.P. et al. Dengue: alertas clínicos e laboratoriais da evolução grave da doença. **Rev Soc Bras Clin Med** 7: 11-14, 2009.

WALLACH, J. **Interpretação de Exames de Laboratórios**. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda, 1999.

WICHMANN, O. et al. Clinical features and pitfalls in the laboratory diagnosis of dengue in travelers. **BMC Infect Dis** 6: 120-129, 2006.

WILDER-SMITH, A.; EARNEST, A.; PATON, N.I. 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.

XAVIER, A.R. et al. Manifestações clínicas na dengue Diagnóstico laboratorial. **JBM**, março/abril, 2014, vol. 102, nº 2. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n2/a4189.pdf>>. Acesso em: 2 maio 2019.

ZAGO. M. **Hematologia**: Fundamentos e Práticas. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.