

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – AC&T**  
**PÓS - GRADUAÇÃO LATO - SENSU**  
**CURSO DE HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL**

Aparecida Lumi Nagase

**DENGUE: ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS**

Projeto científico realizado como defesa de TCC  
junto ao Departamento de Pós Graduação Lato – Sensus do  
Curso de Hematologia Clínica e Laboratorial.

**ALUNA:** Aparecida Lumi Nagase

**ORIENTADOR:** Prof<sup>o</sup>. Dr. Flávio Augusto Naoum

**São José do Rio Preto – SP**

**2022**

## RESUMO

A dengue é uma arbovirose transmitida principalmente pelo *Aedes aegypti*. A doença pode ser assintomática ou apresentar amplo espectro clínico, variando de doença febril autolimitada até formas graves, que pode evoluir para choque circulatório e óbito. A precocidade no diagnóstico da doença e na detecção de sinais de alarmes, que indicam uma evolução desfavorável, assim como o controle da disseminação, a erradicação do mosquito transmissor, e a instituição de tratamento adequado são fundamentais para frear o avanço da doença. Não há tratamento específico para a dengue, ele é apenas sintomático e de suporte, sendo o controle do vetor a medida mais efetiva. São comuns as alterações no hemograma, como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia e alterações de hemostasia sanguínea com presença frequente de manifestações hemorrágicas. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com finalidade de reduzir a mortalidade. Dessa forma, o objetivo deste estudo é apresentar uma análise das alterações hematológicas encontradas em pacientes com dengue, correlacionando-as às características genéticas e imunológicas da doença.

**Palavra-chave:** Dengue, alterações hematológicas, arboviroses, febre hemorrágica da dengue (FHD).

## ABSTRACT

Dengue is an arbovirus transmitted mainly by *Aedes aegypti*. The disease can be asymptomatic or present a wide clinical spectrum, ranging from self-limited febrile illness to severe forms, which can progress to circulatory shock and death. The early diagnosis of the disease and the detection of alarm signals, which indicate an unfavorable evolution, as well as the control of the spread, the eradication of the transmitting mosquito, and the institution of adequate treatment are fundamental to stop the advance of the disease. There is no specific treatment for dengue, it is only symptomatic and supportive, with vector control being the most effective measure. Changes in the blood count are common, such as hemoconcentration, leucopenia, thrombocytopenia and changes in blood hemostasis with frequent presence of hemorrhagic manifestations. Some of

these changes are related to the severity of the disease and indicate the need for therapeutic intervention in order to reduce mortality. Thus, the objective of this study is to present an analysis of the hematological alterations found in patients with dengue, correlating them with the genetic and immunological characteristics of the disease.

**Keywords:** Dengue, hematological alterations, arbovírus, dengue hemorrhagic fever (FHD).

## INTRODUÇÃO

Mais de dois bilhões e meio de pessoas residem em regiões endêmicas da dengue e aproximadamente 400 milhões de infecções ocorrem por ano, com uma taxa de mortalidade que chega a ultrapassar 20% em algumas áreas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a dengue como um grande desafio global de saúde pública que ocorre nos países tropicais e subtropicais [20, 27]. A doença teve um aumento logarítmico entre as décadas de 1960 e 2010, justificado principalmente devido ao aumento populacional, aquecimento global, urbanização não planejada, controle ineficiente dos mosquitos, viagens aéreas frequentes e falta de instalações de saúde [3,27].

A infecção causada pelo vírus da dengue afeta mais de 100 países, incluindo a Europa e os Estados Unidos. A dengue apresenta um quadro clínico diversificado que varia de doença assintomática até quadros graves de febre hemorrágica da dengue (FHD), evoluindo para a síndrome do choque da dengue (SDC), associadas a elevada taxa de mortalidade. É uma doença sazonal, ocorrendo com maior frequência em períodos quentes e de alta umidade, já que estas condições são encontradas em países tropicais e subtropicais, favorecem a proliferação do mosquito transmissor, o *Aedes aegypti* [27].

A partir de janeiro de 2014 o Brasil utiliza a nova classificação de caso de dengue conforme a Organização Mundial de Saúde. A classificação antiga: Dengue clássico, Dengue com complicações, Febre Hemorrágica da Dengue, Síndrome do Choque da Dengue e passou a ser: Dengue, Dengue com sinais de alarme e Dengue grave [3].

O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae*. É um vírus de RNA, de filamento único, envelopado e que possui quatro sorotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 [17]. A proteção cruzada entre eles é apenas transitória, de forma que uma mesma pessoa pode apresentar a doença até quatro vezes ao longo da sua vida. No Brasil, o sorotipo DENV-3 predominou na grande maioria dos estados entre 2002 a 2006. No período entre 2007 e 2009, observou-se alteração no sorotipo predominante, com substituição do DENV-3 pelo DENV-2 e uma nova circulação do DENV-1. Essa alteração levou a ocorrência de epidemias em vários estados e ao aumento de casos graves da doença [17].

A dengue, clinicamente é difícil de se diferenciar de inúmeras outras doenças virais e muitas vezes permanece sem diagnóstico. Na dengue, as alterações no hemograma, como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia e alterações de hemostasia sanguínea com presença frequente de manifestações hemorrágicas. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com a finalidade de reduzir a mortalidade [23].

O objetivo deste estudo é apresentar uma análise das alterações hematológicas encontradas em pacientes diagnosticados com dengue, correlacionando-as às características genéticas e imunológicas da doença.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma revisão descritiva com bases na procura de artigos científicos em diferente banco de dados. A busca foi realizada entre os meses de dezembro de 2021 a março de 2022 nas bases de dados: PUBMED/MEDLINE-Medical Literature Analysis and Retrieval System Online ([ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)); SCIELO-Scientific Electronic Library Online ([scielo.org](http://scielo.org)); LILACS/BIREME-Literatura Latina Americana e do Caribe em Ciências da Saúde ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org)); Google Acadêmico ([scholar.google.com.br](http://scholar.google.com.br)). Foi realizado uma busca por artigos publicados entre janeiro de 2009 a fevereiro de 2022, utilizando as seguintes palavras chaves: Dengue, alterações hematológicas, arboviroses, febre hemorrágica da dengue

(FHD). Não foram estabelecidos critérios de seleção relacionados a idioma e desenhos de estudo. Inicialmente, todos os títulos dos artigos obtidos através das buscas foram analisados para eliminar publicações irrelevantes, estudos envolvendo animais e estudo in vitro.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### VETOR, TRANSMISSÃO, DIVERSIDADE GENÉTICA E PATOGÊNESE DA DENGUE

A dengue é uma infecção viral transmitida ao homem através da picada de mosquitos infectados. Os principais vetores que transmitem a doença são os mosquitos *Aedes aegypti* e, em menor proporção, o *Aedes albopictus* [27].

O *Aedes aegypti* é um mosquito que possui hábitos diurno, essencialmente no início da manhã e no final da tarde, possui preferência por ambientes urbanos e intradomiciliares, alimentando-se principalmente de sangue [2]. A proliferação do *Aedes aegypti* é feita pela postura de ovos pela fêmea em locais de água parada. O tempo entre a eclosão do ovo, a fase larval e o mosquito adulto permeiam em torno de 10 dias [27].

O mosquito adquire o vírus da dengue ao se alimentar do sangue do indivíduo que se encontra na fase de viremia. Essa fase inicia-se um dia antes do início dos sinais clínicos, como a febre, durando até o sexto dia da doença. O vírus se localiza nas glândulas salivares do mosquito, se prolifera e permanece no mesmo local deixando o artrópode infectante durante toda a sua vida [3]. Depois de inoculado no hospedeiro o vírus irão migrar até os linfonodos locais com o intuito de ocasionar a sua disseminação para células musculares estriadas, lisas e para os fibroblastos. Com isso ocorre infecção de todo o organismo [11]. Os principais locais de replicação viral no hospedeiro humano são as células da linhagem monocítica-macrofágica de órgãos linfoides, pulmões e fígado. A replicação viral estimula os monócitos e indiretamente os linfócitos a produzirem citocinas. Algumas dessas citocinas possuem efeito pró-inflamatório, e serão responsáveis pelos primeiros sintomas, como a febre, outras citocinas

são capazes de estimular a produção de anticorpos, que se ligam aos antígenos virais formando os imunocomplexos [24].

Os anticorpos IgM da dengue começam a ser produzida em 3 a 5 dias de doença, atingindo o pico em 10 dias e declinando para níveis indetectáveis em 2 a 3 meses. Os anticorpos diminuem o processo infeccioso iniciando o declínio da viremia [12]. Vale ressaltar que os títulos desses anticorpos caem ao longo da vida, entretanto, eles continuam conferindo imunidade sorotipo específica, sendo assim, em uma infecção secundária, a produção de anticorpos é mais rápida e atinge níveis mais elevados [22].

O vírus da dengue é um vírus de RNA, de filamento único, envelopado. As primeiras linhagens do vírus da dengue possuíam uma baixa diversidade genética, e dessa forma, uma imunidade cruzada total ou parcial. Os *flavivírus*, particularmente os que são arbovírus possuem uma baixa taxa de mutação, quando são comparados com outros vírus de RNA. Estudos moleculares das sequências de nucleotídeos do genoma dos diferentes sorotipos da dengue mostraram os genótipos que estão nas regiões tropicais. Nas Américas a circulação dos genótipos: DEN-1; DEN-2; DEN-3 e DEN-4 e que se destacam-se [7].

Diferentes fatores relacionados tanto ao vírus quanto ao hospedeiro determinam a gravidade da doença. A dengue pode ser tanto assintomática, como causar febre hemorrágica (FHD) ou síndrome do choque da dengue (SCD) [12]. Entre estes fatores destacam-se os diferentes genótipos dos vírus. Alguns vírus podem ser mais virulentos, infectando um número maior de células, aumentando conseqüentemente a viremia. Este aumento ativa ainda mais o sistema imune do indivíduo gerando uma resposta inflamatória intensa, permitindo o desenvolvimento de forma mais grave da doença [4]. Estudos indicam que indivíduos com FHD possuem populações de macrófagos intensamente infectadas, produzindo viremia elevada [15].

Na infecção primária o indivíduo produz anticorpos neutralizantes para o sorotipo específico da dengue que causou essa infecção, ou seja, uma imunidade homóloga, que permanece por toda vida. Todavia, esses anticorpos conferem proteção também contra outros sorotipos, uma imunidade heteróloga,

mas apenas anticorpos se ligam ao vírus, porém não consegue neutralizá-los. Alguns pacientes infectados pelo vírus da dengue podem persistir assintomáticos ou terem doença febril indiferenciada. Isso ocorre principalmente em crianças menores de 15 anos <sup>[22]</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE**

No Brasil, a primeira epidemia documentada tanto clínica quanto laboratorialmente, aconteceu entre os anos de 1981 e 1982 em Boa Vista, Roraima <sup>[17]</sup>. Em 2002, ocorreu uma das maiores epidemias de dengue do Brasil, com aproximadamente 700.000 casos notificados. Após este período, houve uma diminuição do número de casos no país, até 2010, foram detectados mais de 790.000 casos suspeito de dengue, representando um aumento de mais de 150% em relação ao ano 2009. Desse total, 2.271 casos foram de FHD, com 367 óbitos. A região Sudeste foi a que notificou o maior número de casos (51,2%), seguida do Centro-Oeste (23,7%), Nordeste (11,3%), Norte (8,5%) e Sul (5,3%) <sup>[5]</sup>. Em 2010, o sorotipo DENV-4, que há 28 anos não circulava no Brasil foi isolado em Roraima <sup>[17]</sup>. Em 2019, foram notificados 474mil casos de dengue e 188 óbitos em Minas Gerais, já em 2020, foram notificados 84.636 casos e 13 óbitos, no mesmo estado <sup>[27]</sup>. De acordo com a Secretária Municipal de Saúde de São Paulo, em 2021, só na cidade de São Paulo já foram registrados 6.408 casos, ultrapassando todo o ano de 2020. Em 2021 ocorreram 502.983 casos prováveis (taxa de incidência de 235,8 casos por 100mil habitantes) de dengue no Brasil. Em comparação como ano de 2020, houve uma redução de 46% de casos registrados para o mesmo período analisado. Até a Semana epidemiológica (SE) 47 foram confirmados 341 casos de dengue grave (DG) e 4.085 casos de dengue com sinais de alarme (DSA). Ressalta-se que 164 casos de DG e DSA permanecem em investigação. Foram confirmados 220 óbitos por dengue, sendo 184 por critério laboratorial e 36 por clínico-epidemiológico <sup>[16]</sup>.

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA DENGUE

Na infecção pelo vírus da dengue são comuns as alterações no hemograma, como hemoconcentração, leucopenia, plaquetopenia e alterações de hemostasia sanguínea com presença frequente de manifestações hemorrágicas [6,13]. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com finalidade de reduzir a mortalidade [24, 27].

Na dengue Clássica (DC) é comum encontrar quadro de leucocitose, trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas. Já nos quadros de febre hemorrágica na dengue (FHD), as principais alterações são as modificações observadas na coagulação intravascular disseminada, com trombocitopenia acentuada (menor de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), inibindo e prolongando os processos de coagulação, aumentando, conseqüentemente os produtos de degradação da fibrina [8]. Sorologicamente, há respostas primárias e secundárias dos anticorpos dependendo do estado imunológico do indivíduo [3], ou seja, se estes já foram ou não infectados com o vírus da dengue. Salientando que a reinfecção é sempre perigosa.

O hemograma em pacientes com dengue muda no dia da febre, especificamente no 3 a 8 dias, iniciando com leucopenia progressiva seguida de trombocitopenia e hemoconcentração devido ao extravasamento de plasma [18].

Uma hipótese sobre a ocorrência da leucopenia nos casos de dengue foi que ela foi causada pela destruição ou inibição de células progenitoras mieloides, pois o exame de medula óssea mostrou hipocelularidade leve nos primeiros sete dias de febre e celularidade normal na fase de convalescença [4].

Um estudo realizado na cidade de São José do Calçado no Espírito Santo com 498 pacientes que apresentaram sorologia IgM positiva para dengue. O hemograma realizado em todos os pacientes sintomáticos na fase inicial da doença, apresentou uma eficiência de 75,9% no diagnóstico da doença. A população feminina foi a mais acometida, tendo 52% de prevalência. Quanto a faixa etária, crianças de 0 a 10 anos representaram 4,5% dos casos, indivíduos de 11 a 20 anos 21,1%, 18,3% para pessoas com idade de 21 a 35 anos, 20,6% para pacientes com 36 a 50 anos, e finalmente indivíduos com mais de 50 anos



foi de 35,5% de prevalência. Dentre as alterações do hemograma, a leucopenia foi a mais frequente com 57,7%, seguido de plaquetopenia com 32,0%, linfopenia em 21,7% e aumento do hematócrito (HCT) de 14,8% [6]. Considerou-se leucopenia o número de leucócitos inferior a 4.000 / mm<sup>3</sup>, plaquetopenia a contagem de plaquetas inferior a 150.000 /mm<sup>3</sup> [10].

Em Belém do Pará (PA) foi realizado um estudo no qual a leucopenia prevaleceu em 31,3% dos casos, enquanto a plaquetopenia esteve presente em 33% dos pacientes acometidos com a dengue [2]. Outro estudo realizado em Uberaba (MG), com a análise do hemograma de 1.061 pacientes acometidos pela doença, foi observado a presença de leucopenia em 66,5%, plaquetopenia de 16,1%, linfopenia 45,1% dos casos e aumento de hematócrito de 0,4% [19]. Estas alterações também estiveram presentes em outro estudo, onde leucopenia, plaquetopenia e linfopenia ocorreram em 43,1%, 52,8% e 31,9% respectivamente, em 72 pacientes internados em um hospital da cidade de Santos (SP) [1]. Na cidade de Goiânia foi analisado o perfil hematológico em 616 casos suspeito de dengue e foram observados um aumento de hematócrito em 1,7% dos casos e plaquetopenia em 22,7% [17]. Em outro estudo, com 543 pacientes da cidade de Campo Grande (MS), foi observado uma linfopenia em 67,8% dos casos, enquanto que a leucopenia e plaquetopenia prevaleceram em 69,8% e 68,5% respectivamente [18]. Em um estudo THEIN et al concluíram que de quase 2.000 pacientes adultos hospitalizados com dengue confirmada laboratorialmente, a neutropenia grave foi relatada em 11,8% dos pacientes, com duração média de um dia. A neutropenia grave não foi preditiva para DHF ou DSS (Síndrome do Choque da Dengue) [25]. Outro estudo feito em um hospital da Tailândia, verificou alterações em todos os parâmetros do hemograma em cada dia sucessivo dos pacientes com sintomas de febre decorrentes da dengue. Apresentaram níveis mais altos de hemoglobina e hematócrito mais alto do dia três ao dia dez (mais alto no dia sete), contagem de glóbulos brancos (WBC) mais baixa do dia dois ao dia dez (mais baixa no dia quatro) e plaquetas mais baixas contagem do dia três ao dia dez (menor no dia seis). Os detalhes da porcentagem diferencial de leucócitos foram que as amostras dos pacientes com dengue apresentaram monócitos mais altos no dia 1-4 (mais altos no dia dois), linfócitos atípicos mais altos nos dias 5-9 (mais altos no dia sete) e eosinófilos

mais altos no dia 9 –10 (maior no dia nove). Além disso, a proporção de neutrófilos para linfócitos no grupo dengue foi maior nos primeiros cinco dias e revertida no dia seis para o dia nove. A fase de recuperação começou com o aumento de glóbulos brancos, plaquetas e diminuição do hematócrito. Também foi encontrado eosinofilia nesta fase [4].

## **PROCESSO DE HEMOSTASIA E ALTERAÇÕES PLAQUETÁRIAS NA DENGUE**

A hemostasia é um processo totalmente dinâmico. Aos ativadores solúveis fisiologicamente importante incluem TXA<sub>2</sub>, ADP e trombina [19]. As plaquetas possuem adesão e ativação por meio das interações entre os receptores GPIIb-IX-V, Vwf e GPVI com colágeno subendotelial, ou ainda quando o endotélio vascular lesionado, bem como os locais de colágeno são expostos, facilitando a adesão das plaquetas. As plaquetas aderem-se às moléculas presentes nos tecidos subendoteliais no local da lesão, agregando-se e iniciando a cascata de coagulação, que passa pela formação da trombina, resultando na trombina [9].

Alguns autores sugerem que as cininas plasmáticas possuem extrema importância na imunopatogênese da dengue, uma vez que os níveis de pré caliceína, fator XII e componente C3 do sistema complemento estão reduzidos em indivíduos com a FHD. Entretanto, as concentrações de bradicinina não são elevadas nestes indivíduos, tão pouco os níveis de atividade média dos inibidores de caliceína são encontrados reduzidos nos pacientes infectados pelo vírus da dengue [9, 19].

Segundo Oliveira *et al.* é possível observar um aumento transitório do tempo tanto da tromboplastina parcial ativada, quanto da protrombina, assim como uma redução na contagem de plaquetas, fibrinogênio, protrombina, fator VIII, plasminogênio e uma diminuição da atividade da antitrombina III nos indivíduos diagnosticados com FHD [19].

A interação entre as plaquetas do indivíduo e o vírus da dengue é um importante mecanismo na resposta imunológica, uma vez que as plaquetas

se aderem às células infectadas com o vírus e são estimuladas a aumentar a expressão de CD62P, desencadeando uma agregação plaquetária, promovendo consequentemente trombocitopenia <sup>[9]</sup>. Na FHD, a contagem de plaquetas diminui consideravelmente. A plaquetopenia é uma das principais manifestações clínicas e pode ser induzida direta ou indiretamente pelo vírus da dengue. Em um estudo mostrou que plaquetas ativadas e apoptóticas se agregam com monócitos durante a infecção por dengue e sinalizam respostas de citocinas específicas que podem contribuir com a patogênese da dengue <sup>[11]</sup>.

A observação da contagem de plaquetas é um importante indicador de mortalidade, visto que, a mortalidade é maior em indivíduos que apresentam contagem de plaquetas inferior a  $< 50.000/\mu\text{L}$ . Alguns estudos têm demonstrado que durante a fase aguda da doença, a medula óssea apresenta hipocelularidade e redução da maturação de megacariócitos <sup>[19, 21]</sup>.

A trombocitopenia prolongada foi encontrada com mais frequência na dengue hemorrágica do que nos casos de dengue <sup>[14]</sup>, de modo que a duração da trombocitopenia é considerada um preditor da gravidade da infecção por dengue. Atualmente novos parâmetros estão sendo estudados para refletir a atividade trombopoietica como a porcentagem da fração de plaquetas imaturas (IPF%) e a contagem da fração de plaquetas imaturas (IPF#), estes dois parâmetros conceitualmente, correspondem a porcentagem e o número absoluto de plaquetas imaturas no sangue periférico. Um aumento da IPF% indica um estado trombocitopênico consuntivo ou destrutivo; enquanto IPF% normal ou diminuída sugere diminuição de plaquetas na medula óssea. O IPF# é considerado para refletir a produção de plaquetas em tempo real. YASUDA *et al.* comparou estes parâmetros entre pacientes trombocitopênicos com dengue e com infecções bacterianas adquirida em comunidade. Verificou que o IPF% e o IPF# oferecem informações sobre a trombocitopenia induzida por dengue, bem como fornecem informações para manejo clínico de pacientes com dengue <sup>[26]</sup>.

## CONCLUSÃO

O hemograma apesar de ser um exame inespecífico é uma alternativa valiosa no acompanhamento dos casos de dengue. As principais alterações hematológicas foram aumento no hematócrito, leucopenia,

plaquetopenia, linfopenia e a presença de linfócitos reativos. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com finalidade de reduzir a mortalidade. Caso não seja possível a confirmação por sorologia, não excluir a suspeita de dengue apenas pela não alteração do hemograma, pois, pode ocorrer logo no início da doença, fato que pode negligenciar a conduta clínica e o acompanhamento desta doença.

## REFERÊNCIAS

1. ARAGÃO EPS, NAKASONE OM, OLIVEIRA PF, PERROUD EC, FERREIRA M, SOUZA TA. Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnósticos sorológicos de dengue de um hospital privado em Santos – SP. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. 2012; 9(16): 10-17.
2. BARROS LPS, IGAWA SES, JOCUNDO SY, BRITO JUNIOR LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2008; 30(5):363-366.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
4. CHALOEMWONG J, TANTIWORAWIT A, RATTANATHAMMETHEE T, HANTRAKOOL S, CHAI-ADISAKSOPHA C, et al. Useful clinical feature and hematological parameter for diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: a retrospective study. BMC Hematology. 2018; 18:20.
5. COSTA VG, TEIXEIRA FR, POLICARPO FO, MORELI LM. Análise Retrospectiva do perfil Hematológico e Sorológico de Pacientes com Dengue, Diagnosticados no ano de 2010 no Município de Jataí, Goiás. 63º Reunião Anual da SBPC. Universidade Federal de Goiás. 2010.
6. FARIA RJ, BAZONI PS, Alterações no hemograma de pacientes com dengue no município de São José do Calçado, ES, Brasil. Infarma Ciências Farmacêuticas. 2016; 28(4): 241-246.
7. FAUCI AS, MORENS DM. Zika vírus in the Americas. Yet Another Arbovirus Threat. New England Journal of Medicine. 2016; 374: 601-604.
8. FIGUEIREDO LTM. Patogenia das infecções pelo vírus da Dengue. Simpósio: VIROLOGIA MÉDICA. Ribeirão Preto. 2011; 32: 15-20.
9. FURIE B, FURIE BC. Mechanisms of thrombus formation. New England Journal of Medicine. 2008; 359(9): 938-949.
10. HOFFBRAND AV; MOSS PAH, Fundamentos em Hematologia. 6.ed Porto Alegre: Artmed, 2013.

11. HOTTZ ED, MORAES IMM, ABREU AV, ASSIS EF, SOUZA RV, NETO HCCF, et al. Platelet Activation and Apoptosis Modulate Monocyte Inflammatory Responses in Dengue. *J Immunol.* 2014; 193(4): 1864-1872.
12. JAKRIBETTU RP, BOLOOR R, THALIATH A, GEORGE SY, GEORGE T, RAI MP, et al. Correlation of Clinicohaematological Parameters in Paediatric Dengue: A Retrospective Study. *Journal of Tropical Medicine.* 2015; 2015: 647162.)
13. JAYADAS TTP, KUMANAN T, ARASARATNAM V, GAJAPATHY K, SURENDAN SN. The clinical profile, hematological parameters and liver transaminases of dengue NS1 Ag positive patients admitted to Jaffna Teaching Hospital, Sri Lanka. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):604–604.
14. MALATHESHA MK, ASHWINI HN. Hematological Manifestations in Dengue Fever – An Observational Study. *J Evol Med Dent Sci.* 2014; 3 (9): 2245-2250.
15. MARTINA BE, KORAKA P, OSTERHAUS AD. Dengue vírus pathogenesis: na integrated view. *Clin Microbiol Ver.* 2009; 22(4): 564-581.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE/ SECRETARIA DE VIGILÂNCIA em SAÚDE-Boletim epidemiológico vol52, dezembro 2021).
17. NASCIMENTO LB, OLIVEIRA PS, MAGALHÃES DP, FRANÇA DDS, MAGALHÃES ALA, et. al. Caracterização dos casos suspeitos de dengue internados na capital do estado de Goiás em 2013: período de grande epidemia. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília.* 2015; 24(3): 475-484.).
18. OLIVEIRA ECL, PONTES ER, CUNHA RV, FROES IB, NASCIMENTO D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009; 42 (6):682–685.
19. OLIVEIRA ACS, TERRA APS, SILVA- TEIXEIRA DN, DULGHEROFF ACB, FERREIRA DA, AGREU MTCL, MARTINS J. Alterações do hemograma no diagnóstico de dengue: um estudo de 1269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. *Revista de Patologia Tropical.* 2012; 41(4): 401-408.
20. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA de la SALUD. (OPS). Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Edición corregida © Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., 2022.
21. PINTO RC, CASTRO DB, ALBUQUERQUE BC, SAMPAIO VS, PASSOS RA, et al. Mortality Predictors in Patients with Severe Dengue in the State of Amazonas, Brazil. *PLoS One.* 2016; 1-11.
22. POMPEU CM. Dengue: Caracterização clínica e variáveis associadas ao agravamento. [dissertação] Campo Grande: Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; 2016.
23. TAKEUTI TD, MATOS DA, PAROLINI MA, FAUSTINO WR, JUNIOR MAHF. Alterações hematológicas nas arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya. *Revista Saúde da Ajes.* 2020; 6 (11): 11-20.
24. THACH TQ, EISA HG, HMEDA AB, FARAJ H, THUAN TM, ABDELRAHMAN MM, et al. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and metaanalysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(10): 1-25.

25. THEIN TL, LYE DC, LEO YS, WONG JG, HAOY, WILDER-SMITH A. Severe neutropenia in dengue patients: prevalence and significance. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 90(6): 984–987.
26. YASUDA I, SAITO N, SUZUKI M, UMIPIG DV, SOLANTE RM, GUZMAN FD, et al. Unique characteristics of new complete blood count parameters the Immature Platelet Fraction and the Immature Platelet Fraction Count, in dengue patients. *PLoS ONE.* 2021; 16 (11): 1-15.
27. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dengue and severe dengue. World Health Organization;2022.