

# O HEMOGRAMA COMO FERRAMENTA DE ACOMPANHAMENTO DE DENGUE

Antonio Alves dos Santos Junior<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Aluno do curso de pós-graduação de Hematologia Clínica e Laboratorial – AC&T.

## RESUMO

O dengue é uma arbovirose de classe endêmica e epidêmica, com elevada taxa de incidência mundialmente. No ano de 2022, no Brasil, a doença atingiu quase 1,5 milhão de pessoas, e mais de 1 mil vieram a óbito. Devido a esse cenário, o dengue é classificado em quatro grupos de risco (A, B, C e D), sendo o A de menor gravidade e o D de maior risco de óbito. Por isso, faz-se necessário um manejo clínico cuidadoso, e uma importante ferramenta disponível é o hemograma completo. Isto posto, o trabalho teve como objetivo determinar como o hemograma desempenha seu papel no acompanhamento do dengue. Foi evidenciado que o leucograma é capaz de determinar a fase da infecção, pois na fase aguda pode prevalecer uma neutrofilia com desvio à esquerda, enquanto na fase tardia, predominam os casos de linfocitose relativa e presença de linfócitos reativos. Já o hematócrito possui um importante valor preditivo de gravidade, pois o seu aumento progressivo relaciona-se com hemoconcentração e derrame de plasma. Ademais, as plaquetas servem como critério de internação quando diminuídas, mas também de alta hospitalar quando em elevação. Sendo assim, conclui-se que todos os parâmetros do hemograma são úteis no manejo do dengue.

## 1 INTRODUÇÃO

Classificada como endêmica e epidêmica, o dengue é uma arbovirose que se destaca pela rápida propagação no mundo (WHO, 2009). No Brasil, foram notificados quase 1,5 milhão de casos prováveis de dengue no ano de 2022, que se traduz em uma elevada taxa de incidência de aproximadamente 680 casos a cada 100 mil habitantes. Foram também confirmados mais de 1 mil óbitos por dengue, e outras 109 mortes estão em investigação (BRASIL, 2023a). Mesmo podendo apresentar-se de forma assintomática ou sintomática, o cenário

epidemiológico dessa doença traz grande preocupação ao Sistema Único de Saúde, pois necessita de um manejo clínico mais cuidadoso e pode rapidamente evoluir para formas mais graves (BRASIL, 2016).

Uma ferramenta muito útil no cuidado do dengue é o hemograma completo (CHALOEMWONG et al., 2018). Dentro do hemograma, o hematócrito é um potente indicador de gravidade da doença, uma vez que o aumento dos seus níveis está associado ao edema, derrame pleural ou derrame pericárdico (BRASIL, 2016; TRIANA; KURNIATI; WIRASTARI, 2020). Por sua vez, o leucograma desempenha um papel importante na determinação do estágio da infecção, apresentando neutrofilia com discreto desvio à esquerda em casos agudos (A. JOSHI; B. R.; MUNEER, 2018; SIVATHANU et al., 2017) e neutropenia associada a linfocitose relativa e/ou absoluta nos estágios mais tardios da doença (A. JOSHI; B. R.; MUNEER, 2018). Além disso, a contagem de plaquetas, coagulopatias e quadros hemorrágicos direcionam o tratamento, fornecendo uma abordagem mais específica para a condição do paciente (BRASIL, 2016, 2023b).

Dessa forma, este estudo visou esclarecer como alterações as no eritrograma, leucograma, plaquetograma e coagulação auxiliam a determinação da gravidade da doença e no manejo clínico do dengue.

## **2 OBJETIVO**

Dados mostram que o Brasil possui um cenário epidemiológico de dengue alarmante e, portanto, o objetivo do trabalho é evidenciar a importância dos parâmetros do hemograma no manejo clínico e no tratamento de pacientes acometidos com dengue.

## **3 MATERIAL E MÉTODO**

Foram realizadas buscas sistemáticas com as palavras-chave 'atypical lymphocytes', 'coagulopathy', 'epidemiology', 'hematocrit', 'leucopenia', 'neutrofilia', 'neutropenia' e 'thrombocytopenia', em associação com 'dengue' nas bases de dados PubMed, SciELO, MEDLINE e Google Acadêmico. Além disso, 'boletim epidemiológico', 'fluxograma de classificação' e 'manejo clínico' também associados à 'dengue' foram pesquisados no portal do Ministério da Saúde. Revisões sistemáticas, estudos clínicos e experimentais (prospectivos e

retrospectivos) e relatos de caso, publicados entre os anos de 2001 e 2023, foram admitidos no trabalho.

## **4 RESULTADO**

### **4.1 Dengue**

Dengue é a doença viral transmitida por vetor que se propaga mais rapidamente em todo o mundo (WHO, 2009). Faz parte de um grupo de doenças infecciosas chamada de Arboviroses, viroses transmitidas por artrópodes (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; WEAVER; REISEN, 2010).

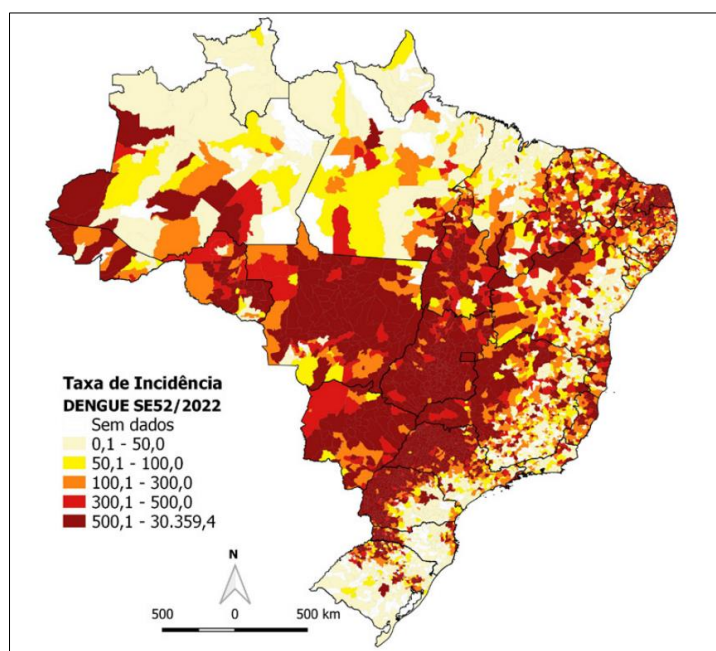
O vírus causador de dengue é denominado DENV e é representado por quatro sorotipos, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (BRASIL, 2022), e sua transmissão ocorre pela picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado (BRASIL, 2022; WHO, 2009). É atualmente classificada como doença endêmica e epidêmica, favorecida principalmente pelo processo de urbanização (WHO, 2009). Apresenta elevadas taxas de incidência especialmente nos países da América do Sul, onde localiza-se o Brasil, de forma súbita, perigosa e favorecida pelo clima dessas regiões (JING; WANG, 2019; WHO, 2009).

No diagnóstico de dengue, os métodos laboratoriais indicados pelo Ministério da Saúde (2016) para confirmação são a detecção de antígenos virais e a determinação da sorologia. A detecção de antígenos virais, como NS1, isolamento viral e RT-PCR devem ser solicitados até o quinto dia a partir do aparecimento dos sintomas. Resultados positivos confirmam o diagnóstico, mas se negativos, deve ser realizada a sorologia para detecção de anticorpos IgM. O teste de sorologia pode ser realizado por imunocromatografia ou pelo método ELISA (BRASIL, 2016).

### **4.2 Epidemiologia do dengue no Brasil**

Segundo o boletim epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde (2023), no ano de 2022 foram notificados 1.450.270 casos prováveis de dengue, representando uma taxa de incidência de 679,9 casos a cada 100 mil habitantes. Embora seja uma redução de 6,2% se comparado ao ano de 2019, estes números evidenciam um preocupante aumento de 162,5% em relação ao ano de 2021 (BRASIL, 2023a).

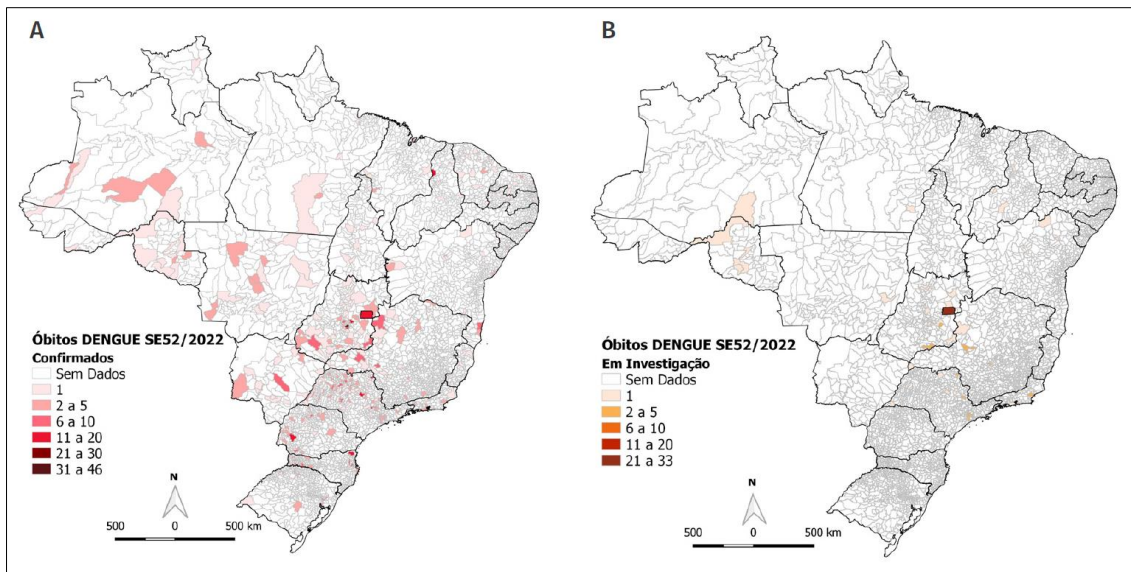
A Região Centro-Oeste destacou-se com a maior taxa de incidência, sendo 2.086,9 casos/100 mil habitantes. Em seguida, foram as Regiões Sul (1.050,5 casos/100 mil hab.), Sudeste (536,6 casos/100 mil hab.), Nordeste (431,5 casos/100 mil hab.) e Norte (277,2 casos/100 mil hab.), conforme ilustra a figura 1.



**Figura 1.** Distribuição da taxa de incidência de dengue, por município, Brasil, em 2022. Fonte: BRASIL, 2023a.

Além disso, 872 óbitos foram confirmados por critérios laboratoriais, enquanto 144 por critério clínico epidemiológico, totalizando 1.016 óbitos por dengue no ano de 2022. Os estados com maior número de óbitos foram São Paulo, com 282, seguido de Goiás, com 162, Paraná, com 109, Santa Catarina, com 88, e Rio Grande do Sul, com 66 óbitos confirmados. Ainda, conforme mostra a figura 2, 109 óbitos não tiveram a causa confirmada, permanecendo em investigação (BRASIL, 2023a).

Estes dados mostram que o Brasil possui um cenário epidemiológico de grande preocupação ao Sistema Único de Saúde, especialmente à rede integrada de Atenção à Saúde. Para os casos mais graves da doença, são necessários maiores esforços organizacionais e de maior complexidade hospitalar e, portanto, traduzem em desafios no manejo destes pacientes (BRASIL, 2022).



**Figura 2.** Distribuição de óbitos confirmados (A) e em investigação (B) por dengue, por município, Brasil, em 2022. Fonte: Brasil, 2023a.

### 4.3 Manejo clínico de dengue no Brasil

Segundo o Ministério da Saúde (2022), no Brasil o manejo clínico do dengue deve ser cuidadoso, pois o DENV pode afetar indivíduos de todas as idades, e apresenta um quadro clínico amplo e sistêmico. Além disso, os casos de pessoas infectadas pelo vírus do dengue podem ser assintomáticos e sintomáticos (BRASIL, 2022). Os casos sintomáticos podem evoluir para remissão completa dos sintomas ou agravamento com necessidade de internação e até mesmo óbito (BRASIL, 2016).

Sendo assim, a partir de 2014, o Brasil adotou uma nova classificação de risco da doença, dividindo-a em quatro grupos: Grupo A, Grupo B, Grupo C e Grupo D (BRASIL, 2016). Segundo o próprio Ministério da Saúde (2016), essa classificação da dengue tem como objetivo reduzir o tempo de espera nos serviços de saúde, identificar os riscos, prevenir a gravidade e reduzir a mortalidade por dengue.

Grupo A são atendimentos por ordem de chegada, não urgentes. É caracterizado como casos suspeitos de dengue, com ausência de sinais de alarme e sem comorbidades, grupos de risco ou condições clínicas especiais. Os exames laboratoriais desses casos são a critério médico, não obrigatórios e orienta-se principalmente o repouso em domicílio com dieta e hidratação oral (BRASIL, 2016, 2023b).

Já o Grupo B, embora não urgente, estende-se aos casos com ausência de sinais de alarme, mas com riscos sociais, comorbidades ou condições clínicas especiais, como lactantes, gestantes e idosos, por exemplo. São casos com aparecimento de petéquias na pele, seja espontâneo ou induzido pela prova do laço. Nessas condições, o hemograma passa a ser obrigatório, havendo a necessidade de acompanhamento da evolução do paciente e prescrição de hidratação oral (BRASIL, 2016, 2023b).

Classificam-se no Grupo C os casos de dengue com presença de algum sinal de alarme, sendo quadros de urgência com atendimento o mais rápido possível. Entende-se como sinal de alarme dor abdominal intensa, êmese persistente, edema e derrames cavitários, hipotensão, hepatomegalia, sangramentos e hemoconcentração progressiva. Esses casos necessitam obrigatoriamente de acompanhamento do hemograma e dosagem de albumina sérica e transaminases. Estes indivíduos precisam de reposição volêmica imediata (hidratação venosa) e internação com acompanhamento em leito por no mínimo 48 horas. Pacientes do Grupo C necessitam de avaliação contínua, pois ao apresentarem qualquer sinal de agravamento são reclassificados como Grupo D (BRASIL, 2016, 2023b).

Por fim, o Grupo D são os casos de emergência, pois são indivíduos com necessidade de atendimento imediato e risco de óbito. São quadros de dengue com sinais graves e choque hipovolêmico. Podem apresentar taquicardia, extremidades frias, taquipneia, oligúria, pressão arterial convergente, pulso fraco, hipotensão arterial, cianose, sangramentos graves ou severas disfunções de órgãos vitais. A reposição volêmica deve ser imediata e o acompanhamento deve ser realizado em leito de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) até estabilização, por no mínimo 48 horas. O hemograma é obrigatório, e a reavaliação do hematócrito deve ser realizado a cada duas horas. Com sinais de melhora clínica e de hematócrito, estes pacientes podem ser reclassificados como Grupo C, mas se houver persistência do choque, o manejo terapêutico deve ser reavaliado e hemorragias e coagulopatias devem ser investigadas. Podem ser necessários transfusão de concentrado de hemácias e/ou plaquetas, dependendo do caso (BRASIL, 2016, 2023b).

#### **4.4 Hemograma como ferramenta do acompanhamento de dengue**

Embora pacientes classificados no Grupo A não necessitem do hemograma completo para o manejo clínico, os Grupos B, C e D contam obrigatoriamente com esse exame para o acompanhamento contínuo e dinâmico. Inclusive, nesses casos, o primeiro hemograma deve ser colhido no momento do atendimento e o laudo deve ser liberado preferencialmente em até duas horas para avaliação principalmente da hemoconcentração e das plaquetas (BRASIL, 2016, 2023b).

##### **4.4.1 A importância do eritrograma**

O parâmetro do eritrograma mais importante na avaliação dos casos de dengue é o hematócrito, pois o aumento progressivo dos seus valores traduz-se na hemoconcentração do sangue (BRASIL, 2016; TRIANA; KURNIATI; WIRASTARI, 2020). A hemoconcentração é um potente indicador de vazamento de plasma (TRIANA; KURNIATI; WIRASTARI, 2020). Alguns estudos mostram que citocinas pró-inflamatórias envolvidas na infecção, como o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, e anticorpos anti-NS1 podem reagir com as proteínas de membrana das células endoteliais. Essa reação pode levar à apoptose celular e, conseqüentemente, ao extravasamento de plasma nos tecidos e cavidades do corpo (CHALOEMWONG et al., 2018). Esse extravasamento apresenta-se como edema ou derrame cavitário, como o derrame pleural e pericárdico, que são importantes sinais de alerta e gravidade (BRASIL, 2016, 2023b).

Sendo assim, além de possuir um grande valor preditivo da gravidade da doença, o hematócrito também auxilia no manejo clínico (BRASIL, 2016; TRIANA; KURNIATI; WIRASTARI, 2020). Nos casos de dengue classificados nos Grupos B, C e D, faz-se a hidratação do indivíduo associado ao acompanhamento dos valores de hematócrito, visando sua redução e estabilização (BRASIL, 2023b). Para o Grupo D ainda, a determinação do hematócrito deve ser realizada a cada 2 horas, visto que elevados valores de hematócrito podem levar o paciente a um quadro de choque hipovolêmico e óbito (BRASIL, 2016; MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017). Entretanto, a reposição volêmica nem sempre é capaz de reverter os quadros mais graves e se o hematócrito persistir em elevação, a terapia altera-se para administração de expansores plasmáticos de albumina (BRASIL, 2016, 2023b).

#### 4.4.2 As faces do leucograma

Normalmente associada a infecções virais, o leucograma pode apresentar uma leucopenia, que se caracteriza como a diminuição de glóbulos brancos na corrente sanguínea. Mais precisamente, pode-se considerar a leucopenia como a contagem de leucócitos abaixo de  $4.500/\text{mm}^3$  de sangue (BARBOSA; CALDEIRA-JÚNIOR, 2018). Embora a leucopenia esteja presente na maioria dos casos de dengue, inicialmente é possível observar um quadro de neutrofilia com discreto desvio à esquerda durante a fase aguda (A. JOSHI; B. R.; MUNEEER, 2018; SIVATHANU et al., 2017). Dessa forma, a contagem de neutrófilos pode atuar como um indicador de fase aguda da doença (A. JOSHI; B. R.; MUNEEER, 2018).

Com a evolução clínica, o perfil dos leucócitos se altera, podendo apresentar neutropenia. A neutropenia, por sua vez, é definida como a diminuição dos granulócitos circulantes, e é consequência de uma supressão da medula óssea no decorrer da infecção (A. JOSHI; B. R.; MUNEEER, 2018). Embora alguns autores afirmarem que a neutropenia não está associada à infecções secundárias em pacientes com dengue (BARBOSA; CALDEIRA-JÚNIOR, 2018; THEIN et al., 2014), na prática clínica não se descarta esse parâmetro durante o manejo clínico (SOO et al., 2016).

Além disso, paralelamente à neutropenia, é constatada a linfocitose relativa, podendo ou não ser também absoluta, com presença de linfócitos reativos (A. JOSHI; B. R.; MUNEEER, 2018). Estudos reiteram ainda que a principal morfologia observada nesses casos é a do linfócito plasmocitóide (GAJERA; SAHU; DHAR, 2016; SUBHASCHANDRA KADADAVAR et al., 2020), e pode atingir o pico na porcentagem de linfócitos reativos do dia 05 a 09 da doença (CHALOEMWONG et al., 2018). A presença de linfócitos plasmocitóides é justificada como uma resposta imunológica cuja finalidade é controlar a disseminação do vírus (A. JOSHI; B. R.; MUNEEER, 2018; GAJERA; SAHU; DHAR, 2016), e a expansão policlonal desses linfócitos pode levar ao aparecimento, ainda que pouco comum, de células de Mott no sangue periférico de pacientes sem sinais de malignidade hematológica (ANTONY et al., 2015).



#### 4.4.3 Plaquetograma e coagulação

A trombocitopenia é um quadro comum em pacientes infectados por dengue, podendo estar associado a vazamentos vasculares, choque e comprometimento de órgãos (DAS et al., 2022). Em vista disso, os pacientes com trombocitopenia abaixo de  $100.000/\text{mm}^3$  precisam de acompanhamento contínuo (BARBOSA; CALDEIRA-JÚNIOR, 2018), enquanto aqueles com contagem abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$ , de internação e monitoramento (BRASIL, 2016). Embora o mecanismo envolvido na trombocitopenia não seja completamente elucidado, sugere-se que o vírus atue inibindo a função de células precursoras na medula óssea de forma indireta, além de reduzir a capacidade proliferativa de células hematopoiéticas e causar a destruição de plaquetas (DE AZEREDO; MONTEIRO; DE-OLIVEIRA PINTO, 2015; MOURÃO et al., 2007).

Ainda, durante a fase aguda da infecção por dengue, a cascata de coagulação permanece ativa, sendo representada pelo aumento dos valores de TTPa, TAP e dímero-D (AVILA-AGUERO et al., 2004; DE AZEREDO; MONTEIRO; DE-OLIVEIRA PINTO, 2015). Além disso, os níveis séricos de proteína C, proteína S e antitrombina encontram-se diminuídos, reforçando o panorama da coagulação (DE AZEREDO; MONTEIRO; DE-OLIVEIRA PINTO, 2015). Embora o sistema de coagulação ativado esteja presente nas infecções por dengue, ela se apresenta de forma mais acentuada em casos mais graves da doença (MAIRUHU et al., 2003).

Além disso, durante o processo infeccioso da dengue é possível observar um aumento da fibrinólise, mecanismo pelo qual ocorre a regulação intravascular da fibrina e dos trombos (AVILA-AGUERO et al., 2004; CHAPIN; HAJJAR, 2015). O processo inflamatório ocasionado pela infecção resulta em um aumento de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), e de proteases como o ativador de plasminogênio tecidual (tPA), que por sua vez favorecem o aspecto da fibrinólise (HUANG et al., 2001).

Vale destacar que o manejo, principalmente de casos mais graves de dengue, baseia-se fortemente na presença ou não de hemorragias, coagulopatias (como a coagulação intravascular disseminada) e pela contagem de plaquetas. Segundo o Ministério da Saúde (2023), na presença de coagulopatias, é necessária a terapia com plasma fresco e vitamina K. Ainda, se

houver severa trombocitopenia com sangramento persistente e INR 1,5 vez acima do valor normal, pode ser necessária a transfusão de plaquetas. Por outro lado, a ausência de coagulopatias, especialmente em pacientes do Grupo D, é um bom indicativo de melhora do quadro, enquanto as plaquetas em elevação durante o acompanhamento funcionam como critério de alta hospitalar (BRASIL, 2016, 2023b).

#### **4.5 Critérios obrigatórios para alta hospitalar**

Podem receber alta hospitalar os pacientes que apresentarem estabilização hemodinâmica por 48 horas, ausência de febre por 48 horas, melhora dos sinais clínicos, hematócrito dentro do valor de referência e estável por no mínimo 24 horas e plaquetas em elevação e acima de 50.000/mm<sup>3</sup> (BRASIL, 2016, 2023b).

### **5 CONCLUSÃO**

Foi evidenciado que o hemograma completo é uma importante ferramenta no cuidado de pacientes com dengue, pois todos os parâmetros (eritrograma, leucograma e plaquetograma) são úteis durante o manejo clínico. O acompanhamento do hematócrito é imprescindível para determinar a de hemoconcentração, no qual o aumento progressivo de seus valores funciona como marcador preditivo da gravidade dos casos. O leucograma, por outro lado, é capaz de determinar a fase da infecção. Na fase aguda, o perfil dos leucócitos pode mostrar uma neutrofilia com discreto desvio nuclear à esquerda, enquanto nos casos tardios, o perfil altera-se para neutropenia acompanhada de linfocitose relativa e presença de linfócitos reativos. Por fim, o acompanhamento do plaquetograma é um aliado das internações, pois relaciona-se com hemorragias e coagulopatias, além de ser um dos critérios de alta hospitalar quando estão em elevação.

### **6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

A. JOSHI, A.; B. R., G.; MUNEEER, F. Dynamics of differential count in dengue. **International Journal of Advances in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 145, 2018.

ANTONY, A. et al. Mott Cells in the Peripheral Blood of a Patient with Dengue Fever. **Turkish Journal of Hematology**, v. 32, n. 4, p. 376–377, 5 dez. 2015.

AVILA-AGUERO, M. L. et al. Systemic host inflammatory and coagulation response in the Dengue virus primo-infection. **Cytokine**, v. 27, n. 6, p. 173–179, 2004.

BARBOSA, B. R. S.; CALDEIRA-JÚNIOR, A. M. DE. Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da dengue. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 7, n. 3, p. 171–181, 2018.

BRASIL. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis., 2016. v. 5 edição

BRASIL. **DIRETRIZES PARA A ORGANIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE ATENÇÃO À SAÚDE EM SITUAÇÃO DE AUMENTO DE CASOS DE EPIDEMIA POR ARBOVIROSES**. 1ª edição ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., 2022.

BRASIL. Monitoramento dos casos de arboviroses até a semana epidemiológica 52 de 2022. **Boletim Epidemiológico \ Ministério da Saúde**, v. 54, n. 1, p. 1–13, 2023a.

BRASIL. **Fluxograma do Manejo Clínico da Dengue**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/resposta-a-emergencias/coes/arboviroses/publicacoes/fluxograma-do-manejo-clinico-da-dengue.pdf/view>>. Acesso em: 29 ago. 2023b.

CHALOEMWONG, J. et al. Useful clinical features and hematological parameters for the diagnosis of dengue infection in patients with acute febrile illness: A retrospective study. **BMC Hematology**, v. 18, n. 1, p. 1–10, 2018.

CHAPIN, J. C.; HAJJAR, K. A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. **Blood Reviews**, v. 29, n. 1, p. 17–24, 2015.

DAS, S. et al. Severe Thrombocytopenia Associated with Dengue Fever: An Evidence-Based Approach to Management of Thrombocytopenia. **Case Reports in Hematology**, v. 2022, p. 1–3, 2022.

DE AZEREDO, E. L.; MONTEIRO, R. Q.; DE-OLIVEIRA PINTO, L. M. Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, 2015.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. VON. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saude Publica**, v. 51, p. 10–15, 2017.

GAJERA, V. V.; SAHU, S.; DHAR, R. Study of Haematological Profile of Dengue Fever and its Clinical Implication. **Annals of Applied Bio-Sciences**, v. 3, n. 3, p. 241–246, 2016.

HUANG, Y. H. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during dengue virus infection. **Journal of Medical Virology**, v. 63, n. 3, p. 247–251, 2001.

JING, Q.; WANG, M. Dengue epidemiology. **Journal of Global Health**, v. 3, n. 2, p. 37–45, 2019.

MAIRUHU, A. T. A. et al. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. **Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 1, p. 33–41, 2003.

MOURÃO, M. P. G. et al. Thrombocytopenia in patients with dengue virus infection in the Brazilian Amazon. **Platelets**, v. 18, n. 8, p. 605–612, 2007.

MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. Suppl 2, p. S89–S95, 2017.

SIVATHANU, S. et al. To study the clinical profile of dengue fever and to evolve a prognostic marker based on hematological parameters for severe dengue. **International Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 4, n. 2, p. 538, 2017.

SOO, K. M. et al. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. **PLoS ONE**, v. 11, n. 5, p. 4–14, 2016.

SUBHASCHANDRA KADADAVAR, S. et al. Hematological parameters in dengue fever: A study in tertiary care hospital. **Indian Journal of Pathology and Oncology**, v. 7, n. 2, p. 218–222, 28 maio 2020.

THEIN, T. L. et al. Short report: Severe neutropenia in dengue patients: Prevalence and significance. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 6, p. 984–987, 2014.

TRIANA, D.; KURNIATI, A.; WIRASTARI, G. G. Relationship Between Platelet, Hematocrit and Leukocyte with Dengue Severity in Bengkulu City, Indonesia. **European Journal of Molecular & Clinical Medicine**, v. 7, n. 10, p. 2305–2311, 2020.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Research**, v. 85, n. 2, p. 328–345, 2010.

WHO. **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition**. Geneva: 2009.