

Plaquetopenia e Linfócitos Atípicos frente a suspeita de Dengue

Sueli Cristina Braga Silva^{*}, Lucília Silva Gontijo^{**}

^{*}Farmacêutica. Especialista em Citologia Clínica. Acadêmica do curso de pós-graduação “*Latu Sensu*” em Hematologia Essencial e Prática – Academia de Ciências e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP. ^{**} Docente da Universidade Estadual de Montes Claros, Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF).

RESUMO

Introdução: A dengue é uma doença flaviviral transmitida pela picada do mosquito fêmea *Aedes aegypti* infectada por um dos sorotipos do vírus (DENV1-DENV4). Os principais achados laboratoriais na dengue estão relacionados às alterações no hemograma e nos exames de avaliação da hemostasia sanguínea. **Objetivo:** Avaliar os dados hematológicos, focando na presença dos aspectos referentes à plaquetopenia e linfócitos atípicos frente à pacientes com suspeita de dengue e comparar o aumento dos casos suspeitos com os índices pluviométricos dos meses estudados. **Metodologia:** Estudo retrospectivo com coleta de dados através de arquivo laboratorial do setor privado da cidade de Monte Azul, MG, que atende pacientes conveniados e particulares, no período de dezembro de 2.018 a abril de 2.019. **Resultados:** Foram analisadas, 2.413 fichas cadastrais de pacientes que realizaram o hemograma, dentre as quais, 344 eram suspeitos de dengue. Dos 344 suspeitos, 109 pacientes estavam plaquetopênicos, 134 apresentavam linfócitos atípicos acima do valor de referência e 73 pacientes apresentavam simultaneamente plaquetopenia e linfócitos atípicos. **Conclusão:** O hemograma nos casos suspeitos de dengue possui um alto valor no auxílio ao médico assistente, mostra-se eficaz nos casos de detecção de plaquetopenia e de linfócitos atípicos, mostrando a gravidade da infecção viral. A propagação do *Aedes aegypti* não se relaciona exclusivamente com os índices pluviométricos, está intimamente relacionada, também, ao acúmulo de água pelos hábitos domiciliares.

Palavras-chaves: Dengue; Plaquetopenia; Linfócitos Atípicos.

SUMMARY

Introdução: Dengue is a flaviviral disease transmitted by the bite of the female *Aedes aegyptic* mosquito infected by one of the vírus serotypes (DENV1-DENV4). The main laboratory findings in dengue are related to changes in blood counts and blood hemostasis. **Objective:** To evaluate the hematological data, focusing on the presence of thrombocytopenia, and atypical lymphocytes in patients with suspected dengue and to compare the increase in suspect cases with the pluviometric indexes of the months studied. **Methodology:** Retrospective study with data collection through laboratory file of the private sector of the city of Monte Azul, MG, which attends patients and private individuals, in the period from December 2.018 to April 2.019. **Results:** A total of the 2.413 patient records were analyzed, including 344 suspected cases of dengue. Of the 344 suspects, 109 patients were thrombocytopenic, 134 had atypical lymphocytes above the reference value and 73 patients had both thrombocytopenia and atypical lymphocytes at the same time. **Conclusion:** The hemogram in suspected cases of dengue has a high value in assisting the attending physician, it is effective in detecting thrombocytopenis and atypical lymphocytes, showing the severity of the viral infection. The propagation of *Aedes aegyptic* is not exclusively related to pluviometric indexes, it is closely related to the accumulation of water by household habits.

Keywords: Dengue, Thrombocytopenia, Atypical Lymphocytes

Endereço para correspondência:

Lucília Silva Gontijo

Fone: (21) 96598-6094

Rua Francisco Versiani Athayde, 665, Apt: 301 Cândida Câmera, Montes Claros (MG), Brasil, CEP: 39401-039.

luciliagontijo@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença flaviviral transmitida por mosquitos na qual se estabeleceu globalmente em ciclos de transmissão endêmica e epidêmica (GUZMAN *et al.*, 2013). Os quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV) (DENV1-4) podem causar um espectro de doenças que vão desde a doença autolimitada até a dengue grave potencialmente letal, com sangramento, disfunção orgânica, aumento da permeabilidade vascular e choque (HALSTEAD *et al.*, 2007). A imunidade vitalícia desenvolvida após a infecção com um dos quatro tipos de vírus é específica do tipo, e a progressão para doença mais grave é frequentemente, mas não exclusivamente, associada à infecção secundária por tipos heterólogos (SIMMONS *et al.*, 2012; WHO, 2009).

Atualmente, o DENV produz mais de 390 milhões de infecções e 96 milhões delas desenvolvem pelo menos um sinal de gravidade. Infelizmente, aproximadamente 20.000 pacientes morrem anualmente (BHATT *et al.*, 2013). Além disso, o DENV afeta mais de 100 países no mundo e a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu um aumento de 10 vezes na incidência da doença em comparação com a década passada (WHO, 2009).

Dados do Ministério da Saúde (2019) apontam que número de casos prováveis de dengue no estado de Minas Gerais cresceu 445,2% em comparação com janeiro de 2018. De acordo com o novo levantamento rápido de índices de infestação pelo *Aedes aegypti* (LIRA, 2018), no mesmo estado, 353 cidades estão em situação de alerta ou risco de surto de dengue, zika e chikungunya (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

A transmissão para humanos ocorre pela picada do mosquito fêmea *Aedes aegypti*, infectado por um dos quatro sorotipos do vírus. Seu habitat está intimamente ligado às condições domiciliares ou peridomiciliares ofertadas pelo modo de vida das populações humanas. No Brasil, o aumento da incidência da dengue está especialmente ligado à disseminação do *A. aegypti* (BRAGA; VALLE, 2007).

Devido à grande variabilidade clínica associada à infecção pela dengue não é possível classificar a doença utilizando unicamente dados de história clínica e exame físico. A avaliação laboratorial é muito importante na sua classificação, mas também

se faz necessária no diagnóstico e na caracterização da doença (DE PAULA; FONSECA, 2004).

Uma vez que os sistemas hematopoiético e vascular estão invariavelmente comprometidos, os principais achados laboratoriais na dengue estão relacionados às alterações no hemograma e nos exames de avaliação da hemostasia sanguínea. Algumas dessas alterações estão relacionadas com a gravidade da doença e indicam a necessidade de intervenção terapêutica com finalidade de reduzir a mortalidade (WHO, 1997).

Estudos demonstram que nos casos de infecção por dengue observam-se mais frequentemente no hemograma a leucopenia (70%), por vezes intensa, com contagens de leucócitos inferiores a $2,0 \times 10^9$ /l; neutropenia (70%) com presença de linfócitos atípicos no sangue periférico e trombocitopenia (70%), com valores de plaquetas abaixo 100×10^9 /l (SANG, 1998).

Uma vez que a dengue é uma doença cujo diagnóstico preciso é difícil quando baseado apenas em bases clínicas, o presente estudo teve como objetivo avaliar os dados hematológicos, focando na presença dos aspectos referentes à plaquetopenia e linfócitos atípicos frente à pacientes com suspeita de dengue, e comparar o aumento dos casos suspeitos com os índices pluviométricos dos meses estudados através de arquivo laboratorial do setor privado da cidade de Monte Azul, MG, que atende pacientes conveniados e particulares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo exploratório, retrospectivo, foi desenvolvido no período de dezembro de 2018 a abril de 2019, através de arquivo laboratorial do setor privado da cidade de Monte Azul, MG. Tal estudo avaliou os dados hematológicos, focando na presença dos aspectos referentes à plaquetopenia e linfócitos atípicos, da população com suspeita de dengue em um determinado momento, tornando-se linha de base para planejamento em saúde.

Os dados foram obtidos através da consulta ao documento impresso, denominado “Ficha cadastral”, individual para cada paciente que realizou o hemograma no período mencionado e que apresentava suspeita de dengue,

levantada pelo médico assistente. Os dados das fichas cadastrais foram coletados e analisados conjuntamente pelas pesquisadoras de forma a evitar vieses.

A amostra foi constituída de 2.413 fichas cadastrais de pacientes que realizaram o hemograma dentre as quais 345 eram suspeitos de dengue. Para obtenção dos resultados de plaquetopenia e da presença de linfócitos atípicos utilizou-se um contador hematológico Pentra 60 e uma extensão sanguínea corada pelo corante Hematólogo May-Grunwald Giemsa. Foram considerados pacientes plaquetopênicos aqueles que apresentavam um número de plaquetas inferior ao valor de referência de $150.000/\text{mm}^3$ e plaquetopênicos graves aqueles com um número inferior a $100.000/\text{mm}^3$. Os pacientes com presença de linfócitos reativos alterados foram considerados aqueles com valor superior a 5%.

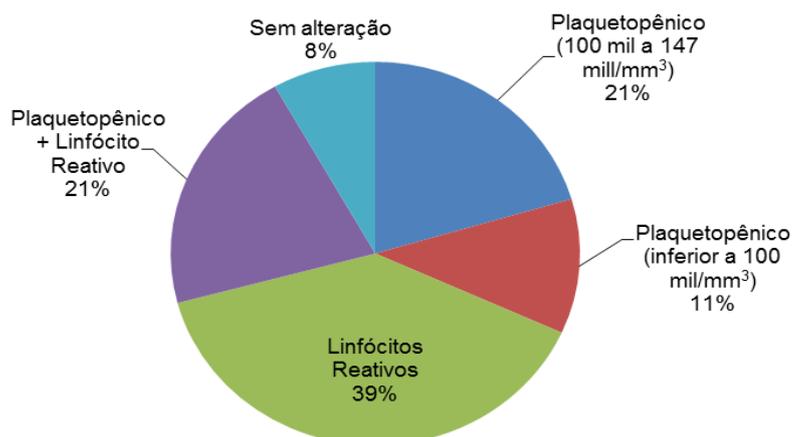
Para o banco de dados e análise utilizou-se a planilha eletrônica Excel. Conforme prevê a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional da Saúde, a consulta aos impressos foi realizada após autorização da direção do referido laboratório. Todos os preceitos éticos de pesquisa em seres humanos foram atendidos, sendo a identidade dos pacientes preservada e os dados utilizados exclusivamente para este estudo.

RESULTADOS

Foram analisadas, 2.413 fichas cadastrais de pacientes que realizaram o hemograma, dentre as quais, 345 eram suspeitos de dengue. Houve a exclusão de uma ficha por apresentar resultado de plaquetopenia já anterior à data do estudo. Portanto, o presente estudo foi realizado com um total de 344 casos suspeitos.

Desses 344 casos, 109 pacientes estavam plaquetopênicos, sendo que 70 pacientes encontravam-se, com número de plaquetas entre 100 mil e 147 mil/ mm^3 , 39 apresentavam um número de plaquetas inferior a 100 mil/ mm^3 , 134 apresentavam linfócitos reativos acima do valor de referência, 73 pacientes apresentavam simultaneamente plaquetopenia e linfócitos (reativos) atípicos e 28 pacientes não apresentaram nenhuma alteração no hemograma (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição dos dados encontrados nos hemogramas de pacientes com suspeita de dengue



Fonte: Arquivo Laboratorial do setor privado da cidade de Monte Azul, MG (dezembro 2018/ abril 2019).

Dos casos suspeitos estudados, 21 (6,1%) encontravam-se no mês de dezembro/2018, 46 (13,4%) no mês de janeiro/2019, 31 (9,0%) no mês de fevereiro/2019, 107 (31,1%) no mês de março/2019 e 139 (40,4%) no mês de abril/2019 (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição, por período, dos casos suspeitos de Dengue

	Total	Dez/2018	Jan/2019	Fev/2019	Mar/2019	Abr/2019
Casos suspeitos	344	21 (6,1%)	46 (13,4%)	31 (9%)	107 (31,1%)	139 (40,4%)
Plaquetopênicos (100 mil a 147 mil/mm ³)	70	3	9	7	23	28
Plaquetopênicos (inferior a 100 mil/mm ³)	39	2	3	4	11	19
Linfócitos Atípicos	134	2	13	14	34	71
Plaquetopênicos + Linfócitos Atípicos	73	1	6	10	19	37
Sem alteração	28	4	6	4	8	6

Fonte: Arquivo Laboratorial do setor privado da cidade de Monte Azul, MG (dezembro 2018/ abril 2019).

DISCUSSÃO

Alterações hematológicas, tais como redução na contagem de plaquetas e presença de linfócitos atípicos, são encontradas durante as infecções virais da dengue, portanto a realização do hemograma pode mostrar um perfil característico e tornar um bom aliado não apenas no diagnóstico, mas também no acompanhamento da doença. Os achados laboratoriais estão relacionados com a postura patogênica do DENV, bem como à resposta do hospedeiro humano ao vírus (OLIVEIRA *et al.*, 2012, FUJIMORO; KOIFMAN, 2014).

A queda no número de plaquetas é um achado frequente em todas as apresentações da dengue (BRASIER *et al.*, 2012). Acredita-se que essa diminuição seja devido à depressão da medula óssea observada no estágio agudo da infecção pelo vírus (LA RUSSA; INNIS, 1995). O DENV pode causar supressão na medula óssea e leucopenia e se ligar a antígenos plaquetários, causando a destruição imunológica das plaquetas através de anticorpos (OSTRONOFF *et al.*, 2003; JAIN *et al.*, 2013). No presente estudo, do total de casos suspeitos de dengue, 32% pacientes apresentaram plaquetopenia, sendo que 21% encontravam-se com número de plaquetas entre 100 mil e 147 mil/mm³ e 11% apresentavam um número de plaquetas inferior a 100 mil/mm³. No trabalho de Oliveira *et al.* (2012), desenvolvido na cidade de Uberlândia (MG), em mais de 40% dos pacientes foi encontrada queda dos níveis de plaquetas abaixo de 100.000 células/μL, assim como no de Aragão *et al.* (2012) realizado em São Paulo (52,8%), dados esses, maiores do que encontrados na cidade de Monte Azul (MG), sede do estudo em questão.

Um dos motivos que pode explicar estas diferenças dos valores da contagem de plaquetas 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), o qual demonstrou queda do número de plaquetas a partir do 3º dia na dengue clássica e a partir do 1º e 2º dias na dengue hemorrágica.

De acordo com os nossos resultados, a anormalidade laboratorial hematológica mais significativa observada nos pacientes foi à presença de linfócitos atípicos (43%). Em 1990, em um estudo clínico observacional de pacientes diagnosticados com dengue grave e infecção secundária confirmada, Chang *et al.* encontraram um aumento na contagem de linfócitos atípicos como um achado

particular do hemograma, originado, principalmente, durante a fase aguda da doença. Em 1998, em um estudo clínico e epidemiológico de pacientes recém-infectados com dengue, Gáscon et al. constatou um aumento da proporção de linfócitos atípicos em 70% dos casos. Oliveira et al. (2009) relatam que as principais alterações observadas no hemograma de pacientes com dengue foram trombocitopenia (66,5%), leucopenia (68,3%), linfopenia (67,2%) e presença de linfócitos atípicos (67%).

Esses linfócitos são definidos como formas intermediárias de ativação dos linfócitos T em decorrência a estímulos antigênicos virais (policlonal), incluindo doenças infecciosas, mononucleose, herpes, rubéola, gripe e hepatite viral (SIMON, 2003; NATASHA ALI *et al.*, 2007).

Normalmente, um adulto saudável tem de 2 a 4% de linfócitos atípicos no sangue periférico, de modo que a sua presença ocasional na avaliação de esfregaço de sangue é considerado um achado normal (BRIGDEN *et al.*, 1999). No entanto, um aumento em seu número durante o curso de uma infecção tem sido associado com uma resposta celular não específica ao estímulo antigênico ou como o desenvolvimento de precursores de células T e B de memória (WOOD; FRENKEL, 1987; HUDNALL *et al.*, 2003; SIMON, 2003; CARLOS *et al.*, 2005).

Em relação à simultânea de plaquetopenia + linfócitos atípicos, foram encontrados 72 (20,9%) pacientes inseridos nesse quadro, um achado superior ao estudo realizado no Laboratório de Patologia Clínica na cidade de Belém (PA) onde 13,3% dos pacientes apresentaram concomitantemente plaquetopenia e leucopenia (BARRROS *et al.*, 2008).

De acordo com os meses analisados obtivemos um aumento de 561,98% de casos suspeitos no mês de abril/2019 em relação ao mês de dezembro/2018, resultado semelhante encontrado no estudo de Souza et al. (2010).

As chuvas são mais frequentes entre dezembro e março, sendo janeiro o mês mais chuvoso, e o período mais seco ocorre de junho a setembro, assemelhando-se à maioria dos Estados brasileiros (CAMARA *et al.*, 2009). Diversos estudos empregando levantamentos entomológicos demonstraram valores mais elevados de infestação de ovos, larvas e vetor no período chuvoso; entretanto, os criadouros positivos persistem no período da seca, fato este favorecido pela facilidade de

adaptação do mosquito ao ambiente humano, através dos reservatórios naturais e/ou artificiais (VIANA; IGNOTTI, 2013).

Segundo o INMET (Instituto Nacional de Meteorologia), a região norte do Estado de Minas Gerais mostrou uma tendência de chuva próxima à média histórica para o trimestre dezembro (2018) a fevereiro (2019). Contudo, o município estudado foi indene à infestação de *Aedes aegypti* e à transmissão de dengue durante os meses de maior pluviosidade, atingindo o maior índice no mês de abril, onde, de acordo com a meteorologia, já se encontra em queda nos índices pluviométricos. No Estado de São Paulo, a temperatura atuou como fator modelador do processo de infestação por *Aedes aegypti*, porém os índices pluviométricos tiveram pequena influência (FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE, 1999), podendo explicar a razão do aumento da transmissão no período do mês de abril.

CONCLUSÃO

Diante dos dados analisados, o hemograma, nos casos de suspeita de dengue, possui um alto valor no auxílio ao médico assistente, mostrando-se eficaz nos casos de detecção de plaquetopenia e de plaquetopenia grave, além de levantar quantitativamente a presença de linfócitos atípicos.

Os números encontrados revelaram que, a maioria dos pacientes com suspeita de dengue inicial, apresentou alguma alteração no hemograma condizente com a dengue, porém diante dos dados o valor se torna limitado se não for associado a uma complementação sorológica para a conclusão do diagnóstico da doença.

O levantamento numérico de casos revela que a propagação da dengue está intimamente relacionada ao acúmulo de água pelos hábitos domiciliares em relação ao acúmulo ocasionado pelas chuvas o que torna a população co-responsável pela infestação do *Aedes aegypti*.

REFERÊNCIAS

ALI, N.; USMAN, M.; SYED, N.; KHURSHID, M. Haemorrhagic manifestations and utility of haematological parameters in dengue fever: A tertiary care centre experience at Karachi. *Scand J Infect Dis.* v.39, n.1112, p.10251028, 2007.

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, p.10-17, 2012.

BARROS, L.P.S.; IGAWA, S.E.S.; JOCUNDO, S.Y.; JUNIOR, B. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v.30, n.5, p.363-366, 2008.

BHATT, S.; GETHING, P.W.; BRADY, O.J.; et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. v.496, n.7446, p.504-507, 2013.

BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: history of control in Brazil. *Epidemiol Serv Saude*. v.16, n.2, p.113-118, 2007.

BRASIER, A.R.; JU, H.; GARCIA, et al. A three components biomarker panel for prediction of dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg*. v.86, n.2, p.341-348, 2012.

BRIGDEN, M.L.; AU, S.; THOMPSON, S. Infectious mononucleosis in an outpatient population. Diagnostic utility of 2 automated hematology analyzers and the sensitivity and specificity Hoaglands criteria in heterophile-positive patients. *Arch Pathol Lab Med*. v.123, n.10, v. 875-881,1999.

CÂMARA, F.P.; GOMES, A.F.; SANTOS, G.T.; CÂMARA, D.C. Clima e epidemias de dengue no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. v.42, n.2, p.137-140, 2009.

CARLOS, C.C.; OISHI, K.; CINCO, M.T.; et al. Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the philippines. *Am J Trop Med Hyg*. v.73, n.2, p.435-440, 2005.

CHANG, C.S.; HARN, M.R.; NIMMANNITYA, S. Clinical observation of 15 Thai children with dengue hemorrhagic fever. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi*. v.6, n.3, p.131-136. 1990.

DE PAULA, S.O.; FONSECA, B.A. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz J Infect Dis*. v.8, n.6, p.390-398, 2004.

FUJIMORO, D.E.; KOIFMAN, S. Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their prolife. *Rev Bras Hematol Hemoter*. v. 2, n. 16, p.115-120, 2014

FUNDAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. *Boletim Epidemiológico*. Ministério da Saúde. Brasília; 1999.

GASCÓN, J.; GINER, V.; VIDAL, J.; JOU, J.M.; MAS, E.; CORACHÁN, M. Dengue: a re-emerging disease. A clinical and epidemiological study in 57 Spanish travelers. *Med Clin (Barc)*. v.111, n.15, p.583-586, 1998.

GUZMAN, M.G.; ALVAREZ, M.; HALSTEAD, S.B. Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol*. v. 158, p.1445-1459, 2013.

HALSTEAD, S.B.; SUAYA, J.A.; SHEPARD, D.S. The burden of dengue infection. *Lancet*. v.369, n. 9571, p.1410-1411, 2007.

HUDNALL, S.D.; PATEL, J.; SCHWAB, H.; MARTÍNEZ, J. Comparative immunophenotypic features of EBV-positive and EBV-negative atypical lymphocytosis. *Cytometry B Clin Cytom*. v.55, n.1, p. 22-28, 2003.

JAIN, A.; SHAH, A. N.; PATE, P. et al. A clinic-hematological profile of dengue outbreak among healthcare professionals in a tertiary care hospital of Ahmedabad with analysis on economic impact. *Indian J Community Med*. v.4, n.2, p.286-290, 2013.

LA RUSSA, V.F.; INNIS, B.L. Mechanisms of dengue virus induced bone marrow suppression. *Baillieres Clin Haematol*. v.8, n.1, p.249-270, 1995.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). *Ministério da Saúde alerta para aumento dos casos de dengue no país*. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia->

saude/44911-mg-353-municipios-em-situacao-de-alerta-ou-risco-para-dengue-zika-e-chikungunya. Acesso: 18 de maio de 2019.

OLIVEIRA, A.C.S.; TERRA, A.P.S; SILVA-TEIXEIRA, D.N.; et al.. Alterações do hemograma no diagnóstico da dengue: Um estudo de 1. 269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. *Rev Patol Trop*. v. 41, n. 4, p. 401-408, 2012.

OLIVEIRA, E.C.L.; PONTES E.R.J.C.; CUNHA, R.V.; FROES, I.B.; NASCIMENTO, D. *Ver Soc Bras Med Trop*. v.42, n.6, p.682-685, 2009.

OSTRONOFF, M.; OSTRONOFF, F.; FLORÊNCIO, R. et al. Serious thrombocytopenia due to Dengue Hemorrhagic Fever treated with high dosages of immunoglobulin. *Clinical Inf Dis*. v.36, n.12, p.1623-1624, 2003.

SANG, C.T.; CUZZUBBO, A.J.; DEVINE, P.L. Evaluation of a commercial capture enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M and G antibodies produced during dengue infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. v.5, n.1, p.7-10, 1998.

SIMMONS, C.P.; FARRAR, J.J.; VAN VINH CHAU, N.; WILLS, B. Dengue. *N Engl J Med*. v.366, n.15, p.1423-1432, 2012.

SIMON, M.W. The atypical lymphocyte. *Intern Pediatr*. v.18, n.1, p. 20-22, 2003.

SOUZA, S.S.; SILVA, I.G.; SILVA, H.H.G.S. Associação entre incidência de dengue, pluviosidade e densidade larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*. v.43 n.2, p.152-155, 2010.

VIANA, D.V.; IGNOTTI, E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol*. v.16, n.2, p.240-256, 2013.

WOOD, T.A.; FRENKEL, E.P. The atypical lymphocyte. *Am J Med*. v.42, n.6, p.923-936, 1967.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1 (World Health Organization, 2009).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva, WHO, 1997.