

A Febre Chikungunya, a Febre Zica e o Dengue no Brasil

Prof. Dr. Flávio Gimenes Fernandes^{1}*

Profa. Dra. Ivi Cristina Menezes de Oliveira^{2}*

Profa. Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos³

Profa. Dra. Patrícia de Oliveira Câmara⁴

Profa. Dra. Fernanda Nazaré Morgado⁵

Profa. Ms. Jessica Leite-Silva⁶

Profa. Dra. Fátima Conceição-Silva^{3,4}

Resumo: A dengue é virose estabelecida no Brasil, mas outras viroses como as febres chikungunya e zica foram recentemente introduzidas em nosso território. Isto se torna importante porque cada uma delas pode produzir complicações graves, mas os sinais clínicos iniciais são semelhantes o que dificulta o diagnóstico precoce conclusivo. Como resultado, a confirmação diagnóstica tornou-se essencial. O Brasil dispõe do exame Multiplex RTPCR em tempo real, considerado conclusivo para diagnóstico molecular das três doenças. No entanto, esses exames têm positividade restrita a um

¹ Doutor em Microbiologia e Imunologia pela UFRJ; Professor da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

² Pós-Doutora em Microbiologia e Imunologia pela UFRJ, Professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ³ Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ⁴ Doutora em Biologia celular e Molecular pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ⁵ Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, Professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. ⁶ Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela Fiocruz, professora da Disciplina de Imunoparasitologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques.

³ Doutora em Ciências pela Fiocruz, Pós-Doutora em Imunologia pela Universidade de Lausanne – Suíça, professora responsável pela Disciplina de Imunoparasitologia e Chefe do Departamento de Fisiopatologia da Escola de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Chefe do

Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Oswaldo Cruz (IOC) – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz – fatimaphi@yahoo.com.br

⁴ - contribuíram igualmente para a produção do artigo e por isso devem ser considerados ambos como primeiro autor.

período variável na dependência de cada vírus, e testes realizados fora do tempo indicado podem mostrar-se negativos, apesar da presença da

infecção. Também estão disponíveis testes sorológicos para dengue e febre chikungunya, mesmo que cercados de algumas restrições. Por outro lado, os testes sorológicos específicos já disponíveis para diagnóstico do vírus Zika podem apresentar reação cruzada com outros Flavivirus como o vírus da Dengue. Assim, os resultados sorológicos para essas infecções febris devem ser interpretados de maneira criteriosa. Dentro deste contexto, este artigo tem por objetivo fazer uma comparação da etiologia, infecção e doença, transmissão, principais reservatórios, diagnóstico, tratamento e prevenção dessas viroses, como forma de auxiliar sua diferenciação. **Palavras-chave:** dengue, febre zika, febre chikungunya, diagnóstico diferencial, Brasil

Abstract: Dengue is a virus already established in Brazil, but other viruses such as chikungunya and zika fevers were recently introduced in our territory. The introduction of these virus becomes important once they can produce severe disease with similar clinical signs at the beginning of infection which hampers a conclusive early diagnosis. As a result, diagnostic confirmation has become essential. Brazilian

Ministry of Health has recommended the real-time multiplex RT-PCR as the conclusive diagnostic test for the three diseases. However, the detection of virus by this molecular test is restricted to a limited period depending on the virus, and analysis performed outside this period may show false negative results. Although serological tests for dengue fever and chikungunya fever are also available, they are surrounded by some restrictions. Moreover, the specific serological test available to diagnose Zika may show false positive results due to the crossreaction with other Flaviviruses such as the Dengue virus. Thus, the results obtained by these serological tests should be interpreted carefully. In this context, this article aims to compare the etiology, infection, clinical manifestations, transmission, main reservoirs, diagnosis, treatment and prevention of these viruses, as a way to aid in the differential diagnosis. **Keywords:** dengue fever, zika fever, chikungunya fever, differential diagnosis, Brazil

Introdução

No início do século XX o Brasil era assolado por uma grande gama de doenças infecciosas, que transformavam nossas cidades e portos inóspitos para o comércio e turismo internacional. Muitas dessas infecções eram transmitidas por insetos hematófagos abundantes em nosso país. Dentre eles podemos citar o *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae), mosquito de origem africana, introduzido nas Américas pelos navios negreiros, cujas fêmeas necessitam de repasto sanguíneo para a maturação e ovoposição que permitem a manutenção da espécie (TAUIL, 1996).

Após uma longa luta, o Brasil foi considerado livre da presença do *A. aegypti* em 1958 (FRANCO, 1976). Muitos pensavam que tínhamos ganhado a guerra, mas era só uma batalha. A falta de controle em portos, aeroportos, rodovias e ferrovias possibilitou sua reintrodução no território brasileiro no ano de 1976. Como o mosquito encontrou habitat abundante e propício para sua reprodução e dispersão, hoje ele pode ser encontrado em densidade variável em todo o país. Sua predileção por criadouros artificiais existentes dentro ou na proximidade de residências fez com que sua presença se tornasse novamente importante nos grandes centros urbanos (CHIEFFI, 1985).

A presença do *A. aegypti* em nossas cidades e municípios representa hoje não apenas o risco da dispersão da febre amarela, mas também na manutenção e dispersão de outras viroses como a dengue, a febre chikungunya e mais recentemente a febre zika, introduzidas a partir de casos importados de outras regiões endêmicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Neste artigo vamos abordar aspectos comparativos relacionados à presença das três viroses (dengue, febres chikungunya e zika) transmitidas principalmente pelo *A. aegypti* nas áreas urbanas, lembrando que elas podem ser transmitidas por outros vetores secundários não menos importantes.

A febre chikungunya foi detectada pela primeira vez em 1952 na fronteira entre Moçambique e Tanzânia, em uma região denominada Plateau Makonde mas somente em 1955 foi identificada e descrita. Depois da identificação inicial, foram encontrados casos também no sul e sudeste da Ásia, assim como em ilhas do Oceano Pacífico. Durante os anos 2000, foram registrados surtos autóctones no sul da Europa, e ao final de 2013 algumas regiões do Caribe, Haiti, Guiana, Guiana Francesa e Porto Rico (CHAMBERS *et al.*, 1990).

Em 2014, foram notificados 3.655 casos autóctones de febre de chikungunya no Brasil. Destes, 2.773 foram confirmados, sendo 141 por critério laboratorial e 2.632 por critério clínicoepidemiológico. Já em 2015, foram notificados 2.103 casos autóctones suspeitos de febre chikungunya. Destes, 1.049 foram confirmados, sendo três por critério laboratorial e 1.046 por critério clínico-epidemiológico; 1.054 tiveram resultados inconclusivos. Neste período de dois anos, foram ainda registrados casos importados confirmados por exames laboratoriais, identificados nas seguintes Unidades da Federação: Amazonas, Amapá, Ceará, Distrito Federal, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Roraima e São Paulo (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2016).

Em 2016, foram registrados 277.882 casos prováveis de febre de chikungunya. Em 2017, foram registrados 185.737 casos prováveis de febre de chikungunya no país, com uma incidência de 90,1 casos/100 mil habitantes. Destes, 151.966 (81,8%) foram confirmados e outros 52.285 casos suspeitos foram descartados (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

Em relação a dengue, as primeiras descrições ocorreram na Ilha de Java (Jakarta) e no Cairo (Egito), no ano de 1779 e na Filadélfia (EUA) no ano de 1780 (BRASIL 2014). Desde a segunda guerra mundial, pesquisadores americanos e japoneses comprovaram a etiologia viral do dengue, com o isolamento de dois tipos sorológicos do vírus (DENV-1 e DENV-2). Os sorotipos virais DENV-3 e DENV-4 foram isolados nas Filipinas e na Tailândia quando pesquisadores estudavam a etiologia das epidemias de febres hemorrágicas ocorridas na década de 1950 (HAMMON *et al.*, 1960).

Embora houvesse relatos de manifestações clínicas semelhantes, a circulação do vírus do dengue no Brasil só foi comprovada em 1982, quando foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV-4 em Roraima (OSANAI *et al.*, 1983). Durante as mais de três décadas após o surgimento do dengue no Brasil, os quatro sorotipos foram detectados (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e são hoje responsáveis por endemias e epidemias em todo território nacional (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

Nos primeiros três meses do ano de 2015 foram notificados 224.101 casos de dengue no Brasil. A região Sudeste teve o maior número de casos notificados (145.020 casos; 64,7%) em relação ao total do país, seguida das regiões Centro-Oeste (34.125 casos; 15,2%), Nordeste (21.472 casos; 9,6%), Norte (12.001 casos; 5,4%) e Sul (11.483 casos; 5,1%). Em 2016, foram registrados 1.483.623 casos prováveis de dengue. Em 2017, foram registrados 252.054 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 122,3 casos/100 mil habitantes, e outros 247.206 casos suspeitos foram descartados. Em 2017, a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis (86.386 casos; 34,3%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões Centro-Oeste (78.729 casos; 31,2%), Sudeste (59.601 casos; 23,6%), Norte (22.660 casos; 9,0%) e Sul (4.678 casos; 1,9%) (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

O vírus Zika foi isolado pela primeira vez em 1947 em macaco *Reshus* na floresta de Zika em Uganda, país do continente Africano (DICK, KITCHEN E HADDOW, 1952; MACNAMARA, 1954). Na década de 1970 foram detectados casos isolados em países de África e na Indonésia. A partir de 2007, foram descritas epidemias na Micronésia e em outras ilhas do Oceano Pacífico. Em fevereiro de 2014, o vírus foi registado pela primeira vez nas Américas, com casos da doença reportados na Ilha de Páscoa (MUSSO, NILLES & CAO-LORMEAU, 2014). Em 2015, foi confirmada a

circulação do vírus no Nordeste do Brasil (ZANLUCA *et al.*, 2015). Em 2016, desde o mês de maio, 57 países e territórios relataram a continuação da transmissão por mosquito do vírus. Para 44 desses países, este é o primeiro surto de vírus Zika documentado (WHO, 2016).

Em abril de 2015, foi emitido um alerta ao Ministério da Saúde, sobre a primeira ocorrência no Brasil e na América Latina de febre zica em pesquisa realizada por pesquisadores do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Os casos foram confirmados em maio deste mesmo ano pelo Laboratório de Referência Nacional do Instituto Evandro Chagas, justificando parte dos casos de doença exantemática de causa desconhecida que estavam ocorrendo em território nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; ALBUQUERQUE, 2012).

Em 2016, foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país. Oito óbitos por vírus Zika foram confirmados laboratorialmente, a saber: Rio de Janeiro (4), Espírito Santo (2), Maranhão (1) e Paraíba (1). Em 2017, foram registrados 17.452 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país, com taxa de incidência de 8,5 casos/100 mil habitantes, destes, 8.839 (50,6%) foram confirmados. A análise da taxa de incidência de casos prováveis de Zika (número de casos/100 mil habitantes), segundo regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Norte apresentam as maiores taxas de incidência: 39,3 casos/100 mil habitantes e 12,4 casos/100 mil habitantes, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Além disto, a descrição de complicações e casos graves tornaram a febre zika um importante problema de saúde pública em nosso país.

Por esta razão, torna-se imperativo que tenhamos um conhecimento aprofundado sobre as diferenças etiopatogênicas, de transmissão e de controle destas viroses.

Etiologia

O vírus chikungunya (CHIKV) é um arbovírus do gênero *Alphavirus* e pertencente à família *Togaviridae*, e até recentemente havia sido detectado apenas na África, onde estava restrito a um ciclo silvestre (JUPP & KEMP, 1996). Possui um genoma linear composto de cadeia simples de RNA. As partículas virais possuem simetria icosaédrica, apresentando capsídeo de 60 a 70 nanômetros e um envelope lipídico contendo proteínas para adsorção. O vírus codifica uma grande variedade de proteínas não estruturais (NSP1, NSP2, NSP3 e NSP4) e estruturais (6K, E1, E2 e E3). A proteína E2 é postulada como sendo a proteína de ligação à célula-alvo. O CHIKV tem a capacidade de infectar uma ampla gama de células humanas, promovendo acentuada resposta inflamatória no hospedeiro (DAKANG *et al.*, 2014).

O vírus do dengue (DENV) é um arbovírus do gênero *Flavivirus* e pertencente à família *Flaviviridae*, que possui um genoma de cadeia simples de RNA. As partículas virais possuem simetria icosaédrica e seu capsídeo é composto por uma única proteína estrutural denominada proteína C. Possui envelope lipídico e ancoradas nessa membrana estão duas proteínas: proteína estrutural de membrana (proteína M) e proteína estrutural de envelope (proteína E). Além das proteínas estruturais supracitadas, DENV codifica uma série de proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5) (CHAMBERS *et al.*, 1990). A proteína E é a mais abundante na superfície do DENV e é responsável pela adsorção viral na célula-alvo, fusão, montagem da partícula viral e o principal indutor de anticorpos neutralizantes (CHAMBERS *et al.*, 1990).

O vírus zica (ZIKV) é um arbovírus do gênero *Flavivirus* pertencente à família *Flaviviridae*. Possui genoma RNA que codifica um capsídeo formado por uma poliproteína contendo três proteínas estruturais. São observadas nesse vírus sete proteínas não-estruturais (NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) que podem estar relacionadas a patogenicidade viral. Essas partículas são revestidas por uma bicamada lipídica com glicoproteínas virais, formando o que é denominado de envelope viral (HAYES, 2009). As glicoproteínas presentes na superfície, chamada de proteína E, do envelope viral participam da adesão aos receptores encontrados na

superfície das células do hospedeiro invertebrado ou do hospedeiro vertebrado. Estes vírus são capazes de se ligar a uma grande variedade de moléculas presentes na superfície de células animais que atuam como receptores na fase inicial da infecção (PERERA-LECOIN, 2013).

Transmissão e reservatório

CHIKV, DENV e ZIKV são transmitidos por mosquitos das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. As duas espécies de vetores possuem morfologia bem semelhante, mesma capacidade de proliferação e são amplamente distribuídos pelos trópicos, sendo vetores já estabelecidos no Brasil. Dada a distribuição pelas Américas, toda região é suscetível à introdução e propagação deste vírus (MARTIN, 2014).

Os humanos são os principais reservatórios do CHIKV, DENV e ZIKV para os insetos vetores durante períodos de epidemia. Em períodos interepidêmicos, alguns vertebrados têm sido apontados como reservatórios do CHIKV e ZIKV, como primatas não humanos, roedores, pássaros e pequenos mamíferos (BRASIL, 2014). Os mosquitos vetores adquirem o CHIKV, DENV e ZIKV de um hospedeiro virêmico e, após um período de incubação de cerca de dez dias, o inseto é capaz de transmitir o vírus a um hospedeiro suscetível. (BRASIL, 2014).

Em relação ao CHIKV, além da transmissão vetorial, existem casos de transmissão vertical, ocorrendo quase que exclusivamente durante o intraparto de gestantes virêmicas, provocando frequentemente infecção neonatal grave (LENGLET *et al*, 2006), e casos raros de transmissão sanguínea (BRASIL, 2014).

No caso do ZIKV há outros tipos de transmissão como congênita e neonatal. Infecção intrauterina foi identificada, inclusive com isolamento do vírus em fetos abortados e identificação de neonatos com malformações congênitas (BRASIL *et al*. 2016). Há também evidências que a mãe infectada nos últimos dias de gravidez pode transmitir o vírus para o recém-nascido durante o parto. Vírus foram detectados no soro de dois recém-nascido utilizando RT-PCR (BESNARD *et al.*,2014). Houve relatos de transmissão sexual pela demonstração da presença do vírus em sêmen de paciente do Taiti, sugerindo replicação viral no trato genital (GOURINAT *et al.*, 2015 e MUSSO *et al.*, 2015). A transmissão por sangue também foi descrita, pois detectaram ZIKV através da técnica RT-PCR, em amostras de sangue de doadores que estavam assintomáticos para o momento da doação (MUSSO *et al.*, 2015). Foram ainda encontradas partículas infecciosas de ZIKV em amostras de saliva e urina de dois pacientes pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC/ Fiocruz) com parceria do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), demonstrando o possível novo tipo de transmissão. Esse micro-organismo ainda foi também encontrado em líquido, líquido amniótico e leite materno. No caso do leite materno ainda não há casos confirmados de transmissão através da amamentação (FIOCRUZ, 2016)

Infecção e doença

As três infecções podem apresentar casos assintomáticos, oligossintomáticos e sintomáticos. Nestes últimos, a sintomatologia das febres chikungunya, dengue e zica é muito semelhante, caracterizando-se principalmente por febre de início agudo, mialgia, cefaleia, artralgia, náuseas, fadiga e exantema. A principal manifestação clínica que difere a febre chikungunya das outras duas viroses é a forte artralgia persistente, que envolve grandes e pequenas articulações, além de estar frequentemente associada a sinais focais de artrite. Já em relação à febre zica, se destacam além dos sinais supracitados a conjuntivite (BRASIL, 2014). Na febre chikungunya, a febre cede após cerca de dez dias, mas a artralgia pode permanecer por meses ou anos, sendo esta a fase crônica da doença. Para ela não há tratamento específico, pois, os sintomas acabam regredindo com o passar do tempo (BRASIL, 2014).

Em relação à febre zica ainda destacamos as complicações como as que ocorrem quando uma gestante adquire o vírus, podendo haver complicações fetais como a microcefalia (BRASIL, 2014). É fato que o ZIKV tem afinidade por células do sistema nervoso central e por esse motivo pode ocorrer morte neuronal direta ou por meio da ativação do sistema imunológico do hospedeiro infectado, comprometendo a estrutura e o funcionamento do sistema nervoso central. Esta morte neuronal e a consequente eliminação da massa de células mortas por fagocitose (neuronofagia) apresentam-se como uma provável explicação para a redução do volume encefálico observado nos últimos anos em milhares de neonatos em regiões do Brasil com circulação do vírus Zika. Em alguns casos, o ZIKV pode causar graves doenças neurológicas, sendo a mais comum a encefalite (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Tem sido frequentemente descrita a associação da síndrome de Guillain-Barré (SGB) e a febre zica. A SGB é uma manifestação neurológica de provável origem autoimune e que 60% dos casos podem ser atribuídos a quadros infecciosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Outra doença descrita como sendo causada por ZIKV é infecção da retina ocular, causando pigmentação podendo levar a atrofia retiniana, sendo encontrada em adultos e lactentes (HENRY *et al*, 2017)

Na febre chikungunya também são descritos, mais raramente, sinais e sintomas de envolvimento do sistema nervoso central, como meningismo, oftalmoplegia, fala arrastada e paresia de membros, além de convulsões persistentes causadoras de sequelas neurológicas, estas últimas presentes apenas em crianças. Polineuropatia aguda e paralisia ocorreram também em casos confirmados laboratorialmente (SINGH *et al*, 2008).

Infecções sintomáticas pelo DENV podem variar de doenças sem agravamento, até doenças graves podendo levar ao óbito. Vários fatores podem estar relacionados ao agravamento desta doença como: suscetibilidade individual, carga viral, virulência da estirpe e a teoria da infecção sequencial que sugere que indivíduos com anticorpos heterólogos antidengue, adquiridos ativamente, poderiam apresentar a doença em sua forma clínica mais grave. Atualmente a dengue é classificada da seguinte forma: dengue sem sinais de alarme; dengue com sinais de alarme e dengue grave (BRASIL, 2014). A tabela abaixo apresenta as principais características da febre chikungunya, dengue e febre zica.

Tabela 1

Principais características clínicas da febre chikungunya, dengue e febre zica.

Doença	Tempo de Incubação	Sinais e Sintomas
Febre Chikungunya	2 a 14 dias.	Artalgias, mialgias e cefaleia, havendo em alguns casos vômitos, conjuntivite, diarreia e ingurgitamento, infecções congênitas graves, ganglionar. Com menos frequência meningismo, oftalmoplegia, fala arrastada e paresia de membros, além de convulsões. Polineuropatia aguda e paralisia.
Dengue sem sinais de alarme	5 a 7 dias, podendo variar de 2 a 15 dias.	Febre súbita que persiste, em média, por 5 a 7 dias, geralmente acompanhada de cefaleia, dor retro-orbital, mialgias, artralguas, astenia e prostração, podendo ocorrer manifestações gastrointestinais, tais como náuseas e vômitos, assim como linfadenopatias. Exantema maculopapular ou morbiliforme pode aparecer tanto nas primeiras 24 horas da fase febril, quanto no período de defervescência, ou mesmo imediatamente após o desaparecimento deste.

Dengue com sinais de alarme	5 a 7 dias, podendo variar de 2 a 15 dias.	Normalmente tem início entre o 3º e o 5º dia para crianças e entre o 4º e o 6º dia para adultos e é caracterizada pelo surgimento de derrame cavitário, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia, sangramento de mucosas, sonolência e/ou irritabilidade e vômitos persistentes.
Dengue grave	5 a 7 dias, podendo variar de 2 a 15 dias.	Extravasamento plasmático grave, hemorragia volumosa e comprometimento visceral grave.
Febre Zica	3 a 6 dias	Exantema, febre, artralgia, mialgias, cefaleia e conjuntivite. Infecção congênita levando a microcefalia, infecções, pigmentação e atrofia oculares e ativação de SGB

Além da classificação de alarme há outra forma de classificação de DENV para diagnóstico e as principais formas clínicas da dengue são a Dengue Clássica (DC), a Dengue com complicações (DCC) e a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), podendo evoluir para a forma mais grave que é a Síndrome do Choque da Dengue (SCD) (BRASIL, 2015).

Levando em consideração a classificação acima a dengue pode ser assim dividida: Dengue Clássica ou Febre da dengue se caracteriza por febre alta de início súbito (primeiro sintoma) acompanhada de manifestações como: cefaleia, dor retro-orbitária, prostração, mialgia intensa, artralgia, anorexia, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo (BRASIL, 2010). Essa forma da doença é autolimitada, durando cinco a sete dias, apesar da prostração poder persistir por semanas após o desaparecimento da febre (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A erupção cutânea (*rash*) é mais frequente nas infecções primárias do que nas secundárias, surgindo dois a cinco dias após o início da febre. A erupção é macular ou maculopapular, confluyente (deixando eritema difuso entremeado por áreas de pele sadia) e pode ser pruriginosa. Manifestações hemorrágicas leves podem ocorrer nessa forma da doença com relativa frequência, apesar de apenas em raros casos trazerem risco de morte ao paciente. Podem ser espontâneas, como epistaxe, gengivorragia, petéquias e metrorragia; ou provocadas, como prova do laço positiva (BRASIL, 2010). Os principais achados laboratoriais são leucopenia e plaquetopenia. Elevação de transaminases também pode ocorrer (BRASIL, 2010).

É sempre importante diferenciar os casos de DC que cursam com manifestações hemorrágicas ou plaquetopenia de febre hemorrágica da dengue (FHD). A FHD, também chamada de dengue hemorrágica, tem sintomas iniciais semelhantes aos da dengue clássica, porém evoluem rapidamente para manifestações hemorrágicas e/ou derrames cavitários, e/ou instabilidade hemodinâmica e/ou choque. Os casos clássicos de FHD são caracterizados por febre alta, fenômenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiência circulatória. Um achado laboratorial importante é a trombocitopenia com hemoconcentração concomitante. A principal característica fisiopatológica associada ao grau de severidade da FHD é a efusão do plasma, que se manifesta através de valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração. Essa é a forma mais grave da doença. Caso não tenha diagnóstico precoce e tratamento médico adequado e em tempo hábil, pode evoluir com choque circulatório, situação essa que passa a ser chamada de Síndrome do Choque da Dengue (SCD), que está associada à elevada taxa de mortalidade (BRASIL, 2014).

Diagnóstico

O diagnóstico da febre Chikungunya é realizado por meio de uma avaliação clínica e confirmado por exames laboratoriais. O diagnóstico diferencial do agravo é feito com outras

doenças febris agudas associadas à poliartralgia, que são, principalmente, a dengue, malária, leptospirose, febre reumática e artrite séptica (BRASIL, 2014).

O principal material utilizado para diagnóstico laboratorial é o soro sanguíneo, que deve ser enviado para um laboratório de referência. Com o soro, é possível realizar exames específicos, como o isolamento do vírus (em amostras colhidas até o terceiro dia após o início dos sintomas), pesquisa de ácidos nucleicos virais (em amostras colhidas até o oitavo dia após o início dos sintomas) e ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) em amostras colhidas após o oitavo dia após o início dos sintomas (BRASIL, 2014).

A fim de auxiliar o diagnóstico diferencial, também é recomendada a realização de exames inespecíficos, como o hemograma com contagem de plaquetas. Apesar de não existirem achados hematológicos patognomônicos significativos em infecções por CHIKV, algumas alterações laboratoriais podem estar presentes. São elas a trombocitopenia moderada (geralmente acima de 100.000/mm³), leucopenia (geralmente menor que 5.000 células), linfopenia (menor que 1.000 células), neutropenia, proteína-C reativa elevada, velocidade de hemossedimentação aumentada, discreta elevação das transaminases, elevação da creatinina e creatinina-quinase (BRASIL, 2014).

Todo caso suspeito de febre chikungunya deve ser notificado imediatamente para a Secretaria Municipal, Estadual e Ministério da Saúde. O principal objetivo da vigilância epidemiológica é detectar esses casos, permitindo um controle adequado da doença, evitando a transmissão autóctone, quando possível, ou interrompendo-a (BRASIL, 2014).

São considerados casos suspeitos de febre chikungunya os pacientes que apresentam febre de início súbito, maior que 38,5°C, com artralgia intensa não explicada por outras condições e que estejam residindo ou tenham visitado áreas endêmicas (ou epidêmicas) até duas semanas antes do início dos sintomas. Os casos confirmados são casos suspeitos com positividade em algum dos testes específicos para diagnóstico de infecção pelo CHIKV (isolamento do vírus, detecção de fragmento viral por PCR, detecção de IgM em uma amostra de soro e aumento de quatro vezes no título de anticorpos IgG específicos para CHIKV) (BRASIL, 2010).

A realização de diagnóstico laboratorial confirmatório para os casos de dengue tem se intensificado desde a introdução do CHIKV no Brasil. Atualmente são utilizados o isolamento em cultivo celular seguido de identificação e tipagem viral, detecção de ácido nucleico viral (RTPCR/PCR em tempo real), pesquisa do antígeno NS1 no soro do paciente, sorologia e imunohistoquímica (MORITA *et al.*, 1991; LANCIOTTI *et al.*, 1992; RAMOS *et al.*, 1998; MIAGOSTOVICH *et al.*, 2001; NOGUEIRA *et al.*, 2002; ARAÚJO *et al.*, 2009; GUZMAN *et al.*, 2010).

Conforme estabelecido pela OMS, todo paciente com dengue necessita ter os quatro critérios abaixo para que a doença possa ser classificada como Febre Hemorrágica da Dengue: 1- febre ou história de febre recente de até sete dias; 2- trombocitopenia (contagem plaquetária <100.000/mm³); 3- tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou púrpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e outros; 4- extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão, queda do hematócrito em 20% após tratamento adequado ou presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia (BRASIL, 2014).

Todo caso suspeito precisa ser notificado ao serviço de Vigilância Epidemiológica do município, pois a dengue é doença de notificação compulsória. A confirmação do diagnóstico pode ser feita por meio de testes sorológicos ou de detecção viral, sendo os primeiros os mais utilizados e estando os de detecção virais mais reservados para quando se tem propósito epidemiológico ou como parte de pesquisa para estudos clínicos (BRASIL, 2010).

Os testes sorológicos identificam na amostra de soro examinada

a presença de anticorpos contra o vírus da dengue. Em geral, eles só podem ser realizados a partir do sexto dia de doença, quando esses anticorpos começam a surgir, de forma que possuem maior importância epidemiológica do que clínica; e, além disso, não conseguem identificar o sorotipo do vírus envolvido na infecção. As técnicas disponíveis são: inibição da hemaglutinação (IH), fixação do complemento (FC), teste de neutralização (TN) e ensaio imunoenzimático (ELISA). O exame mais empregado é o MAC-ELISA, que detecta anticorpos IgM específicos contra a dengue. Sua grande vantagem é exigir uma única amostra de soro. Pode ser realizado a partir do sexto dia de sintomas e permanece positivo por 30 a 90 dias. Testes imunocromatográficos estão sendo utilizados para serem realizados como exames de triagem, já que o resultado é disponibilizado mais rapidamente. Entretanto, seus resultados precisam ser confirmados por técnicas mais sensíveis. Para detecção viral pode-se realizar isolamento do vírus, imunohistoquímica e reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR em tempo real) (BRASIL, 2014).

O diagnóstico laboratorial específico de ZIKV baseia-se principalmente na detecção de RNA viral, por PCR em tempo real, a partir de espécimes clínicos. Esse teste pode ser realizado em amostras de soro e urina pareadas. Já foram isolados RNA viral de amostras de sêmen, saliva, líquido, líquido amniótico e leite materno. Já foi encontrado o RNA viral em tecido nervoso de feto com microcefalia demonstrando a passagem do micro-organismo verticalmente. O período virêmico ainda não foi estabelecido, mas acredita-se que seja curto, o que permitiria a detecção direta do vírus em até 4 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo, entretanto, ideal que o exame do material seja realizado até o 4º dia do aparecimento dos sintomas. Os ácidos nucleicos do vírus foram detectados em humanos entre 1 e 11 dias após o início dos sintomas, e o vírus foi isolado em primata não humano até 9 dias após inoculação experimental (BALM, 2012; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015)

O MAC ELISA é utilizado para detectar qualitativamente anticorpos IgM no soro ou no líquido cefalorraquidiano após o sétimo dia de sinais e sintomas, no entanto, devido à reação cruzada com outros flavivírus e possível reatividade não específica, os resultados podem ser difíceis de interpretar (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015)

Hoje já foi liberado o Triplex RT-PCR em tempo real que foi concebido para detectar o RNA dos vírus ZKV, DENV e CHIKV permitindo o diagnóstico etiológico em um só exame (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2015). No entanto, o acesso a esta metodologia ainda está sendo implantada.

Tratamento

Não existem tratamentos específicos para essas viroses. O tratamento é sintomático, procurando amenizar principalmente a dor e a febre. Para tal, é interessante a utilização de analgésicos e antipiréticos a fim de controlar os sintomas (BRASIL, 2014). Nos casos suspeitos, o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides devem ser evitados até a dengue ser descartada, pois os dois medicamentos agem como antiagregantes plaquetários e a dengue pode ocasionar plaquetopenia, predispondo ainda mais o paciente a hemorragias. Em caso de síndromes algícas muito intensas provocadas pelo CHIKV, recomenda-se a administração de analgésicos opióides (RAVICHANDRAN e MANIAN, 2008).

Já para dengue há classificações conforme a gravidade da doença. A classificação de risco do paciente com dengue visa a reduzir o tempo de espera no serviço de saúde. Para essa classificação, foram utilizados os critérios da Política Nacional de Humanização do Ministério da Saúde e o estadiamento da doença. Os dados de anamnese e exame físico serão utilizados para fazer esse estadiamento e para orientar as medidas terapêuticas cabíveis (BRASIL, 2014).

O tratamento da dengue baseia-se principalmente em hidratação adequada, levando em consideração o estadiamento da doença, segundo os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, para decidir condutas, bem como o reconhecimento precoce dos sinais de alarme como derrame cavitário, dor abdominal intensa e contínua, hepatomegalia, sangramento de mucosas, sonolência e/ou irritabilidade e vômitos persistentes. É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático para correção rápida com infusão de fluidos (BRASIL, 2014).

Prevenção

Não existindo atualmente uma vacina eficaz tanto para CHIKV, e ZIKV, a única forma de prevenir infecções é reduzir o contato entre humanos e vetores (ROY *et al.*, 2014).

Já para dengue, a partir da técnica de DNA recombinante, uma nova possibilidade levou a produção da vacina para a prevenção da dengue no Brasil e no mundo. A vacina utilizada hoje para DENV é realizada pela técnica de produção de organismo geneticamente modificados, produzindo então os 4 sorotipos de vírus da DENV recombinantes atenuados, através da cepa 17D do vírus da febre amarela, usada na vacina da febre amarela (WEBSTER *et al.*, 2009; MONATH, 2007)

Infelizmente, uma nova análise de acompanhamento de longo prazo de dados de estudo clínico, demonstrou diferenças no desempenho da vacina de acordo com infecção prévia por dengue. A empresa responsável pela a produção da vacina realizou uma análise complementar, em dados de ensaios clínicos de longo prazo, coletados durante seis anos, para avaliar o desempenho comparativo da vacina em pessoas não infectadas e infectadas por DENV. Demonstraram que pessoas com infecção prévia tinham uma proteção significativa a longo prazo, mas para pessoas sem contato com DENV, poderia acontecer mais casos de forma grave da doença após subsequente infecção por dengue (SANOFI, 2017). Por esse motivo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomendou que a vacina não seja administrada em indivíduos soronegativos, ou seja, sem exposição prévia ao DENV (SANOFI, 2017).

Para reduzir a transmissão autóctone dos DENV, é necessário suprimir as populações de *A. aegypti* e *A. albopictus* e identificar as áreas de risco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Atualmente projetos como o “Eliminar a Dengue: Desafio Brasil” iniciado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), reproduz em território nacional uma estratégia de sucesso em países como Austrália, Vietnã e Indonésia. A iniciativa sem fins lucrativos integra o esforço internacional do Programa ‘*Eliminate Dengue: Our Challenge*’ (Eliminar a Dengue: Nosso Desafio), que estuda uma abordagem inovadora para reduzir a transmissão do DENV pelo mosquito *Aedes aegypti*. O projeto propõe o uso da bactéria *Wolbachia*, naturalmente encontrada no ambiente que, quando presente no *Aedes* spp é capaz de induzir resistência desse inseto ao DENV, impedindo dessa forma a transmissão da dengue pelo mosquito (ROY *et al.*, 2014). Como os insetos transmissores são os mesmos esta estratégia poderá também funcionar para CHIKV E ZIKV (ROY *et al.*, 2014).

Conclusões

No Brasil existe uma epidemia de dengue e essa doença é transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, que também pode transmitir os vírus Chikungunya e Zika, duas doenças emergentes em nosso país, com um enorme potencial de se tornarem grandes endemias nacionais.

Essas três doenças possuem sinais e sintomas semelhantes tornando o diagnóstico de certeza muito difícil. O diagnóstico laboratorial mais utilizado é o sorológico, mas pode apresentar resultados falso-negativos no início da doença. O tratamento, em geral é semelhante entre estas três doenças, no entanto, as condutas clínicas nos casos de gravidade são diferentes e dependem da confirmação diagnóstica precoce.

Referências bibliográficas

- ALBUQUERQUE, I. G. C.; MARANDINO, R.; MENDONÇA, A. P. **Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 45 (1): 128-29, 2012.
- ARAÚJO, J. M.; DE FILIPPIS, A. M.; SCHATZMAYR, H. G.; ARAÚJO, E. S.; BRITTO, C.; CARDOSO, M. A.; CAMACHO, L. A.; NOGUEIRA, R. M. R. **Quantification of dengue virus type 3 RNA in fatal and nonfatal cases in Brazil, 2002.** Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 103(9): 952-54, 2009.
- BALM, M. N.; LEE, C. K.; LEE, H.K.; CHIU, L.; KOAY, E. S.; TANG, J. W.; **A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus.** J Med Virol. 84(9):1501-5, 2012.
- BESNARD, M.; LASTÈRE, S.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V. M.; MUSSO, D. **Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014.** Rapid communications. Eurosurveillance. 19 (13): pii: 20751, 2014.
- BRASIL, P.; PEREIRA JR., J. P.; MOREIRA, M. E.; RIBEIRO NOGUEIRA, R. M.; DAMASCENO, L.; WAKIMOTO, M.; RABELLO, R. S.; VALDERRAMOS, S. G.; HALAI, U. A.; SALLES, T. S.; ZIN, A. A.; HOROVITZ, D.; DALTRO, P.; BOECHAT, M.; RAJA GABAGLIA, C.; CARVALHO DE SEQUEIRA, P.; PILOTTO, J. H.; MEDIALDEA-CARRERA, R.; COTRIM DA CUNHA, D.; ABREU DE CARVALHO, L. M.; PONE, M.; MACHADO SIQUEIRA, A.; CALVET, G. A.; RODRIGUES BAIÃO, A. E.; NEVES, E. S.; NASSAR DE CARVALHO, P. R.; HASUE, R. H.; MARSCHIK, P. B.; EINSPIELER, C.; JANZEN, C.; CHERRY, J. D.; BISPO DE FILIPPIS, A. M.; NIELSEN-SAINES, K. **Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro.** N Engl J Med 375(24):2321-34, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Casos importados de febre Chikungunya no Brasil.** Brasília, Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil.** Brasília, Ministério da Saúde, 2014.
- CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. **Flavivirus genome organization, expression and replication.** Annu. Rev. Microbiol. 44: 649-88, 1990.
- CHIEFFI, P. P. **Algumas questões decorrentes da reintrodução do *Aedes aegypti* no Brasil.** Cad. Sau. Pub. 1:193-199, 1985.
- DAKANG, H. U.; JIN, Z.; HUA, W.; SHUANGCHUN, L.; LIANHUA, Y.; LINGFEN, S.; YING, Q. **Chikungunya Virus Glycoproteins Pseudotype with Lentiviral Vectors and Reveal a Broad Spectrum of Cellular Tropism.** PLoS ONE 9(10): e110893, 2014.
- DICK, G. W.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. **Zika virus. I. Isolations and serological specificity.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 46 (5): 509-20, 1952.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia: 14 february 2014 [Internet].** Stockholm: ECDC; 2014 [cited 2015 May 05]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-riskassessment.pdf>
- FIOCRUZ. **Fiocruz detecta presença de vírus zika com potencial de infecção em saliva e urina.** Internet <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-detectapresenca-de-virus-zika-com-potencial-de-infeccao-em-saliva-e-urina>. Acessado dia 28/02/2018.
- FRANCO, O. **História da febre amarela no Brasil.** Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 1976.
- GOURINAT, A. C.; O'CONNOR, O.; CALVEZ, E.; GOARANT, C.; DUPONTROUZEYROL, M. **Detection of Zika virus in Urine.** Emerging Infectious Disease. 21(1): 84-6. 2015.
- GUZMAN, M. G.; JAENISCH, T.; GACZKOWSKI, R.; TY HANG, V. T.; SEKARAN, S. D.; KROEGER, A.; VAZQUEZ, S.; RUIZ, D.; MARTINEZ, E.; MERCADO, J. C.; BALMASEDA, A.; HARRIS, E.; DIMANO, E.; LEANO, P. S. A.; YOKSAN, S.; VILLEGAS, E.; BENDUZU, H.; VILLALOBOS, I.; FARRAR, J.; SIMMONS, C. P. **Multicountry evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assay for dengue diagnosis.** PLoS Negl. Trop. Dis. 4(8): e811, 2010.
- HAMMON, W. M. C. D.; RUDNICK A.; SATHER G. E. **Viruses associated with epidemic hemorrhagic fevers of the Philippines and Thailand.** Science 131 (3407): 1102-03, 1960.
- HAYES, E. B. **Zika Virus Outside Africa.** Emerg. Infect. Dis. 15(9): 1347-50, 2009.
- HENRY, C. R.; AL-ATTAR, L.; CRUZ-CHACON, A. M.; DAVIS, J. L. **Chorioretinal lesions presumed secondary to Zika virus infection in an immunocompromised adult.** JAMA Ophthalmol. 135(4):386-9, 2017.
- JUPP, P. G.; KEMP, A. **What is the potential for future outbreaks of chikungunya, dengue and yellow fever in Southern Africa?** S. Afr. Med. J., 86 (1): 35-7, 1996.

LANCIOTTI, R. S.; CALISHER, C. H.; GUBLER, D. J.; CHANG, G. J.; VORNDAM, V. **Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction.** J. Clin. Microbiol. 30 (3): 545-51, 1992.

LENGLET, Y.; BARAU, G.; ROBILLARD, P. Y. **Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak.** J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Oct; 35(6): 578-83, 2006.

MACNAMARA, F. N. **Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 48 (2): 139-45, 1954.

MARTIN, J. L. **Carbon and nitrogen analysis to determine competitive outcome for three species of container mosquitoes.** Honor Theses. Paper 222, 2014.

MIAGOSTOVICH, M. P.; DE SIMONE, T. S.; ARAÚJO, E. S. M.; MIRANDA, L. H.; SCHATZMAYR, H. G.; NOGUEIRA, R. M. R. **Evaluation of IgM antidengue response in sequential infection.** Virus Rev. Research. 6(2): 13-9, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE – CENTRO DE INFORMAÇÃO ESTRATÉGICAS EM VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Nota informativa 07/2015 – Evento de saúde pública relacionado a casos de síndrome exantemática em estados da Região Nordeste do Brasil.** 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC).** Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <http://combateades.saude.gov.br/images/salade-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-eresposta10mar2016-18h.pdf>

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, 2017.

MONATH, T. P. **Dengue and yellow fever – challenger for the development and use of vaccines.** N. Engl. J. Med. 357(22): 2222-5, 2007.

MORITA, K.; TANAKA, M.; IGARASHI, A. **Rapid identification of dengue virus serotypes by using polymerase chain reaction.** J. Clin. Microbiol. 29 (10): 2107-10, 1991.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. **Dengue virus in Brazil.** Dengue Bull. 26: 1-10, 2002.

MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMEAU, V. M. **Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area.** Clin Microbiol Infect.;20(10): O595-6.2014

MUSSO, D.; ROCHE, C.; ROBIN, E.; NHAN, T.; TEISSIER, A.; VAN-MAI CAO-LORMEAU, V. M. **Potential sexual transmission of Zika virus.** Emerging Infectious Disease, 21(2): 359-61. 2015

OSANAI, C. H.; ROSA, A. P. T.; TANG, A.; AMARAL, R.; PASSO, S. A. D. C.; TAUIL, P. L. **Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. Nota prévia.** Ver. Inst. Med. Trop. São Paulo. 25: 53-4, 1983.

PERERA-LECOIN, M.; MEERTENS, L.; CARNEC, X.; AMARA, A. I. **Flavivirus Entry Receptors: An Update.** Jornal Viroses, 6(1): 69-88, 2013.

RAMOS, C.; SÁNCHEZ, G.; PANDO, R. H.; BAQUERA, J.; HERNÁNDEZ, D.; MOTA, J.; RAMOS, J.; FLORES, A.; LAUSÁS, E. **Dengue virus in the brain of a fatal case of hemorrhagic dengue fever.** J. Neurol. 4 (4): 465-68, 1998.

RAVICHANDRAN, R.; MANIAN, M. **Ribavirin therapy for Chikungunya arthritis.** J. Infect. Dev. Ctries. Apr 1; 2(2): 140-2, 2008.

SANOFI. **Sanofi atualiza informações sobre a vacina da dengue,** Sanofi. 2017. Disponível em: <http://www.sanofi.com.br/l/br/pt/layout.jsp?cnt=47D6436ED8BF-43DF-A141-AE04F4DE6392>

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim Epidemiológico.** Ministério da Saúde. 47(3):1-10. 2016

ROY, C. J.; ADAMS, A. P.; WANG, E. **Chikungunya vaccine candidate is highly attenuated and protects nonhuman primates against telemetrically monitored disease following a single dose.** J. Infect. Dis. 209(12): 1891-9, 2014.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Boletim epidemiológico: Monitoramento dos casos de dengue e febre chikungunya até a semana epidemiológica nove.** 46 (8), 2017.

SINGH, S. S.; MANIMUNDA, S. P.; SUGUNAN, A. P. **Four cases of acute flaccid paralysis associated with Chikungunya virus infection.** Epidemiol. Infect. 136(9): 1277-80, 2008.

TAUIL, P. L. **O problema do Aedes no Brasil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 19 (1):1-3, 1986.

WEBSTER, D. P.; FARRAR, J.; ROWLAND-JONES, S. **Progress towards a dengue vaccine.** Lancet. Infect. Dis. 9(11): 678-87, 2009.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation report. May. 2016** Disponível em: < <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situationreport/5-may-2016>. Acesso em: 24 Fev. 2018.

ZANLUCA, C.; MELO, V. C.; MOSIMANN, A. L.; SANTOS, G. I.; SANTOS, C. N.; LUZ, K. **First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil.**

Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 110 (4): 569-72, 2015.