

Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas

Viviane C. Maniero¹
Maísa O. Santos²
Ricardo L. Ribeiro³
Patrícia A. C. de Oliveira⁴
Talitha B. da Silva⁵
Andrea B. Moleri⁶
Isis R. Martins⁷
Cristiane C. Lamas⁸
Sergian V. Cardozo⁹

Resumo

Atualmente as três arboviroses de maior importância para a saúde pública são a dengue (DEN), Chikungunya (CHIK) e Zika vírus (ZIKA), sendo estas capazes de serem transmitidas pelos mesmos insetos vetores, o *Aedes aegypti* e o *Ae. albopictus*. No Brasil, têm sido notificadas diversas epidemias, principalmente de DEN, há vários anos, e mais recentemente de CHIK e ZIKA, e as mesmas demonstram a presença desses vetores em diferentes regiões do País, mostrando o seu grande potencial de adaptação e dispersão. Isto ocorre principalmente pelas condições climáticas, que favorecem a proliferação desses vetores, e a infraestrutura dos serviços básicos de saúde oferecidos no Brasil. Na última década, observou-se o desenvolvimento de vacinas e novas estratégias de prevenção e controle dos vetores que podem impactar positivamente no combate dessas arboviroses. Neste sentido, este estudo sistemático demonstra a importância da situação clínica-epidemiológica destas principais arboviroses em circulação no Brasil (DEN, CHIK e ZIKA), trazendo as tendências de prevenção e controle que estão sendo estudadas na atualidade.

Palavras-chave: Arboviroses; Chikungunya; Dengue; Zika; Vetores.

¹ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

² Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

³ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁴ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁵ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁶ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁷ Discente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁸ Docente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio

⁹ Docente do Programa de Pós-graduação em Biomedicina translacional, Universidade Unigranrio. E-mail: sergianvc@unigranrio.edu.br

Abstract

Currently the three arboviruses of greatest importance to public health are dengue (DEN), Chikungunya (CHIK) and Zika virus (ZIKA), all of which are capable of being transmitted by the same insect vectors, *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. In Brazil, there have been several epidemics, especially of DEN, in the last many years, and of ZIKA and CHIK, more recently, evidencing the wide distribution of these vectors in different regions of the country, showing its great potential for adaptation and dispersion. This occurs primarily by climatic conditions that favor the proliferation of these vectors, and the infrastructure of basic health services in Brazil. In the last decade, there has been the development of antivirals, vaccines and new strategies for prevention and control of vectors that can positively impact in fighting these arboviruses. In this sense, the present study demonstrates the importance of clinical-epidemiological situation of the major arboviruses circulating in Brazil (DEN, CHIK and ZIKA), highlighting the trends of prevention and control that are being studied at present.

Keywords: Arboviruses; Chikungunya; Dengue; Zika; Vectors.

Introdução

As arboviroses são caracterizadas por um grupo de doenças virais, transmitidas por vetores (*Arthropod-borne vírus*). Estas têm sido reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema global de saúde pública, em virtude de sua crescente dispersão territorial e necessidade de ações de prevenção e controle cada vez mais complexas (WHO, 2009).

A designação dos arbovírus não é somente relacionada à sua veiculação através dos artrópodes, mas principalmente pelo fato de seu ciclo replicativo ocorrer nos insetos. Neste sentido, para classificar um artrópode como veiculador de um arbovírus, é necessário que este tenha a capacidade de infectar vertebrados e invertebrados; iniciar uma viremia em um hospedeiro vertebrado por tempo suficiente para permitir infecção do vetor invertebrado; e iniciar uma infecção produtiva, persistente da glândula salivar do invertebrado, a fim de fornecer vírus para infecção de outros hospedeiros vertebrados (CASSEB et al. 2013). Dessa forma, os arbovírus possuem hospedeiros variados, seja em vertebrados ou em invertebrados, ocasionando doenças em humanos e outros

animais, constituídos basicamente de cinco famílias virais: Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae e Rhabdoviridae (LOPES et al., 2014).

Atualmente, no Brasil, dentre as arboviroses que apresentam maior circulação, estão o Dengue (DEN), o Chikungunya (CHIK) e o Zika (ZIKA) (BRASIL, 2015). DEN e ZIKA pertencentes à família Flaviviridae e CHIK incluído na família Togaviridae. Os sinais e sintomas relacionados com estas arboviroses são bastante semelhantes, o que acaba interferindo no diagnóstico clínico preciso dessas doenças (RODRIGUEZ-MORALES, 2015). Além disso, ainda não se conhece profundamente os desdobramentos da associação desses arbovírus em um mesmo paciente, fato possível de ocorrer por estes coabitarem, muitas vezes, a mesma região geográfica e serem transmitidos pelos mesmos vetores, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (ROTH, 2014).

A incidência das arboviroses (DEN, CHIK e ZIKA) tem se mostrado bastante alta, assim como sua dispersão, cada vez maior, em todo território brasileiro. De acordo com dados epidemiológicos, o número de casos graves e óbitos tem sido alarmante em relação à DEN (BRASIL, 2015). Além disso, as associações do ZIKA com a síndrome de Guillain-Barré e, principalmente, com a transmissão vertical, resultando em casos de microcefalia têm sido motivo de alarme nacional e internacional (BRASIL 2015, WHO 2016).

O presente trabalho tem como objetivo caracterizar a situação epidemiológica e clínica das principais arboviroses em circulação no Brasil, trazendo as tendências de prevenção e controle que estão sendo estudadas na atualidade.

Metodologia

A fundamentação teórica foi realizada com base em pesquisa bibliográfica caracterizada por um estudo sistemático desenvolvido com material já publicado na literatura científica e em manuais de domínio público divulgados por órgãos governamentais do Brasil. Foram utilizados para a pesquisa bibliográfica os termos de indexação: arboviroses; arbovírus; chikungunya; dengue; e zika, nos

idiomas nacional e internacionais, disponíveis nas principais bases de dados científicos, dentre elas: Bireme; PubMed; LILACS; Scielo; MEDLINE; e Periódicos CAPES.

Determinantes das epidemias

Dengue

A primeira epidemia de DEN ocorreu no estado do Rio de Janeiro em 1845, onde não houve detecção do sorotipo envolvido (SCHNEIDER; DROLL, 2001). Outras epidemias foram relatadas durante os anos de 1851, 1853 e 1916, em São Paulo, com o nome de “urucubaca” (COSTA, 2001). Estas foram relacionadas com a introdução do mosquito *Ae. aegypti* pela vinda de navios negreiros no século XIX (SOARES, 1928). Entretanto, medidas diretas de combate à DEN não foram realizadas, pois a atenção na época era voltada para a febre amarela, responsável por um elevado número de casos graves no Brasil. Na década de 50, foi instituído o Programa de Erradicação para Prevenção da Febre Amarela Urbana, coordenado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que foi bastante eficaz na eliminação do vetor *Ae. aegypti* e, conseqüentemente, das doenças transmitidas por ele (TEIXEIRA et al., 1999).

Em 1981, surgiu uma nova epidemia de DEN, devido a uma reinfestação em áreas urbanas pelo *Ae. aegypti* (PINHEIRO; NELSON, 1997; SCHNEIDER; DROLL, 2001). Essa epidemia ocorreu no estado de Roraima e foi causada pelos sorotipos DENV-1 e DENV-4 (OSANAI et al, 1983). Posteriormente, em 1986 e 1987, ocorreu a introdução do DENV-1 no Rio de Janeiro. Somente nesse período a doença recebeu a devida atenção (SCHATZMAYR et al, 1986; SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005; TEIXEIRA et al. 2009; DICK et al. 2012), provavelmente, pela possibilidade de dispersão deste vírus na segunda maior metrópole do Brasil. Mesmo assim, os esforços não foram suficientes para conter a epidemia pelo DENV-1, que afetou mais de um milhão de indivíduos no Rio de Janeiro (TEIXEIRA et al. 2009). Além disso, o DENV-1 foi responsável pela epidemia nos estados do Ceará e Alagoas em 1986, e em Pernambuco em 1987

(BARRETO; TEIXEIRA, 2008). A década de 80 se destaca pela intensa circulação dos quatro sorotipos de DEN no continente americano, sendo o Brasil o país com o maior número de notificações (PINHEIRO et al, 2014).

O DENV-2 foi, então, espalhado por todo o país após a sua primeira identificação, em 1990, no estado do Rio de Janeiro. Nesse período, foram documentados os primeiros casos de DEN severa (NOGUEIRA et al., 1990; SIQUEIRA JÚNIOR et al, 2005; TEIXEIRA et al, 2009; ROMANO et al, 2010) com 8 mortes registradas (BRASIL, 1990). Dados sugerem que o DENV-1 e o DENV-2 possivelmente foram introduzidos no Brasil, oriundos da África (PINHEIRO; NELSON, 1997).

A DEN se espalhou em outros estados brasileiros em 1994, atingindo diversas regiões, sudeste (São Paulo e Rio de Janeiro) Nordeste (Ceará, Rio Grande do Norte, Bahia, Piauí e Alagoas), Norte (Tocantins) e no Centro-Oeste (Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás e Distrito Federal), com alta incidência na região nordeste (112.2 casos/100,000 hab.). Dessa forma, ocorreu uma dispersão do vetor e dos sorotipos da DEN (FERES et al. 2006).

Em 1998, ocorreram diversas notificações em 17 países da América, com casos hemorrágicos, estando atribuídos principalmente, aos seguintes fatores: número de sorotipos virais e o tempo de circulação; a magnitude das epidemias de DEN clássica comparadas com as anteriores; as diferenças genéticas entre as cepas; fatores como idade e raça; o sistema de detecção no diagnóstico, apresentando maior ou menor sensibilidade (TEIXEIRA et al. 1999).

No Rio de Janeiro, em dezembro de 2000, ocorreu pela primeira vez um surto de DENV-3, sendo confirmado em janeiro de 2001 (NOGUEIRA et al., 2005). Este mesmo sorotipo foi o responsável pela epidemia em vários estados do Brasil, em 2002, quando o número de casos chegou a 800 mil (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Houve, então, nos anos seguintes uma queda na incidência de notificações, aumentando os índices novamente a partir de 2005.

Em 2008, ocorreram cerca de 75.000 hospitalizações refletindo a gravidade da DEN no Brasil, principalmente do DENV-2 (BARRETO; TEIXEIRA, 2008). Avaliando os dados de incidência da DEN, foi observado que entre 2002

e 2006 o sorotipo que de maior prevalência no Brasil foi o de DENV-3, porém, entre 2007 e 2009, a causa do maior aumento do número de casos de DEN, foi devido ao sorotipo DENV-2 (SANTOS et al. 2011). Um dado importante ocorreu entre 2000 e 2007, demonstrando que o Brasil foi responsável por 60% dos casos relatados de DEN no mundo (FARES et al. 2015). Em virtude do DENV-1 ter sido mais prevalente neste referido período em diferentes regiões, deve-se ressaltar que DENV-2 e DENV-3 também foram reportados em todos os estados brasileiros (DUARTE; FRANÇA, 2006; DAUMAS et al., 2013).

Em 2010, a epidemia de DEN no Brasil atingiu 21 estados (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Acre, Pará, Roraima, Goiás, Rondônia, Alagoas, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Piauí e Ceará), devido à cocirculação de todos os sorotipos, com a reemergência do DENV-4 na região norte, após um período de ausência de 28 anos. Em seguida, foram relatados nos estados do Amazonas, Amapá, Pará, São Paulo e no Rio de Janeiro casos de DENV-4. Nos estados de Rondônia, Amazonas, Piauí e Paraíba, 100% dos casos apresentaram incidências acima de 100 casos/100.000 hab. devido a DENV-4 (NUNES et al., 2012).

De acordo com dados do boletim epidemiológico, no período de 04/01/2015 a 01/08/2015, foram registrados 1.350.406 casos prováveis de DEN no país. Nesse período, a região Sudeste registrou o maior número de casos prováveis (869.346 casos; 64,4%) em relação ao total do país, seguida das regiões Nordeste (239.574 casos; 17,7%), Centro Oeste (162.336 casos; 12,0%), Sul (52.703 casos; 3,9%) e Norte (26.447 casos; 2,0%). De acordo com as regiões geográficas, a análise da incidência de casos prováveis de DEN demonstra que no que diz respeito ao monitoramento dos casos de DEN e CHIK, as regiões centro-oeste e sudeste apresentam as maiores incidências: 1.066,6 casos/100 mil hab. e 1.021,4 casos/100 mil hab., respectivamente (BRASIL, 2015).

Chikungunya

O CHIK é transmitido pelo *Ae. aegypti* de habitat urbano de áreas tropicais e pelo *Ae. albopictus*, presente principalmente em áreas rurais, mas que tem sido cada vez mais encontrado em áreas urbanas e periurbanas. A transmissão autóctone do CHIK no Brasil foi detectada em setembro de 2014, na cidade do Oiapoque (Amapá) (HONÓRIO et al., 2015). Provavelmente, essa introdução deveu-se à epidemia que ocorreu no Caribe, em 2013. Anteriormente, já havia ocorrido outras epidemias atingindo a África e a Ásia (WEAVER; LECUIT, 2015).

No decorrer do ano de 2014, foram confirmados 2.772 casos de CHIK, distribuídos em seis estados no Brasil: Amapá (1.554 casos), Bahia (1.214), Distrito Federal (2), Mato Grosso do Sul (1), Roraima (1) e Goiás (1). Ocorreram registros também de casos importados, confirmados por laboratório, nos seguintes estados: Amazonas, Ceará, Goiás, Maranhão, Minas Gerais, Pará, Paraná, Pernambuco, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo (BRASIL, 2015).

Dados do Ministério da Saúde de 2015 revelam casos autóctones identificados no Amapá (735 casos) e na Bahia (778 casos), relacionados ao genótipo africano. Os últimos dados do Ministério da Saúde reportam 9.084 casos autóctones suspeitos de CHIK, sendo que 3.554 foram confirmados, 123 por critério laboratorial e 3.431 por critério clínico-epidemiológico; 5.217 continuam em investigação (HONÓRIO et al., 2015).

Um fator importante é que uma vez caracterizada a transmissão sustentada de CHIK em uma determinada área, com a confirmação laboratorial dos primeiros casos, o Ministério da Saúde recomenda que os demais casos sejam confirmados por critério clínico-epidemiológico (BRASIL, 2015).

Zika

O ZIKA possivelmente foi introduzido no Brasil durante a Copa do Mundo de Futebol, em 2014, dado o início da epidemia nas capitais nordestinas onde

ocorreram jogos. Contudo, esta afirmativa é especulativa, pois outros eventos, como de canoagem em 2014, e mesmo a visita do Papa em 2013, ambos no Rio de Janeiro, tenham sido potenciais momentos de introdução do vírus. Esse vírus é relacionado à Febre amarela e DEN, também transmitidas pelo *Ae. aegypti* e que possui potencial de desencadear a febre hemorrágica (VASCONCELOS, 2015).

Reconhecida, quase que simultaneamente em 2015, na Bahia e em São Paulo, a circulação da doença causada pelo ZIKA foi rapidamente confirmada pelo uso de métodos moleculares e, posteriormente, no Rio Grande do Norte, Alagoas, Maranhão, Pará e Rio de Janeiro, mostrando uma capacidade de dispersão impressionante, somente vista no CHIK nos últimos dois anos nas Américas. Os sinais, sintomas clínicos e achados laboratoriais indicaram que não se tratava do DEN e do CHIK (VASCONCELOS, 2015).

Estimam-se em 440.000 a 1,3 milhão o número de casos ocorridos até dezembro de 2015 (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE CONTROL, 2015). A autoctonia pelo ZIKA foi confirmada a partir de abril de 2015, no Brasil (BRASIL, 2015). Com a instituição do “Protocolo de Vigilância e Resposta a ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika”, dados da semana epidemiológica 51 mostram 103 casos suspeitos de microcefalia relacionada ao ZIKA no estado do Rio de Janeiro, correspondendo a 3,45% do total de casos brasileiros (SVS, 2016). A epidemia iniciou-se no Nordeste, como mostram as publicações de Natal e da Bahia (ZANLUCA et al. 2015; CAMPOS et al. 2015), e está em expansão em todo o Brasil (BRASIL, 2015).

Em 1º de fevereiro de 2016, a OMS decretou a infecção por ZIKA uma emergência em saúde pública de preocupação mundial, em virtude das alterações neurológicas reportadas (síndrome de Guillain-Barré) e de um surto de microcefalia, reportados no Brasil em 2015, após eventos semelhantes na Polinésia Francesa em 2014 (WHO, 2016).

Dispersão vetorial

A partir da década de 50, o Brasil passou a apresentar um processo de urbanização cada vez mais acelerado, principalmente pela intensidade da industrialização, mais especificamente, a partir da segunda metade do século XX. O crescimento urbano impactado pelo desenvolvimento econômico afetou negativamente a saúde da população, principalmente pelo planejamento inadequado de novas áreas habitacionais que foram surgindo ao longo dos anos, favorecendo assim a emergência de potenciais vetores geradores de arboviroses na população (ARAUJO et al., 2009).

Com o passar dos anos, mais especificamente em meados dos anos 70, a América do Sul, além de abrigar grande parte da população, também foi caracterizada por uma área propícia a potenciais criadouros de vetores, sendo invadida principalmente pelo *Ae. Aegypti*, elevando assim a incidência da DEN no país, o que tem sido até hoje um problema mundial (HORTA et al., 2013). A rápida urbanização na América Latina e na Ásia favoreceram a dispersão dos principais vetores da DEN, CHIK e ZIKA. Outro fator que também ajudou muito nesse processo foi o aumento do número de viajantes para América do Norte, Austrália e Japão (SIMMONS et al., 2012).

Oriundo das florestas do sudeste asiático, o *Ae. albopictus* se expandiu nas últimas três décadas em vários países das Américas, da África Central, da Europa, nas ilhas dos Oceanos Pacífico e Índico e ainda no Continente Australiano. Essa dispersão tão rápida se deu pela facilidade do transporte dos seus ovos e pela habilidade que os mesmos apresentam em entrar em diapausa (RAMASAMY et al. 2011).

No Brasil, no ano de 1986, no estado do Rio de Janeiro, ocorreu o primeiro registro do *Ae. albopictus*, seguido no mesmo ano em São Paulo e Minas Gerais, e o ano seguinte no Espírito Santo, disseminando-se em apenas um ano em todos os estados da região sudeste. A partir dessa caracterização, observa-se a crescente e desordenada expansão deste vetor em todo o país, que vem se

adaptando mais e melhor às regiões urbanizadas (MARCONDES; XIMENES, 2015).

Uma grande infestação territorial de *Ae. aegypti* nas Ilhas Caribenhas, no final dos anos 70, culminou no aumento de casos de CHIK, que foi relacionado a três fatores: 1) a epidemia ocorreu na estação chuvosa, aumentando a população de vetores; 2) níveis elevados de transporte comercial na região, bem como uma grande população transitória temporariamente empregada nestas áreas; e 3) decréscimo na implementação de medidas de controle que levou a um aumento infestação de vetores (FERNÁNDEZ-SALAS et al., 2015).

A competência vetorial de populações de mosquitos é um parâmetro chave na avaliação do risco de transmissão de DEN e CHIK, dado que essa competência vetorial parece ser determinada pelas interações genótipo-genótipo (VEGA-RÚA et al., 2014). A transmissão bem-sucedida depende da combinação específica de mosquito e características genéticas virais (BOSIO et al. 2000; VOLK et al. 2010). O CHIK apresenta quatro linhagens principais: Leste-Centro-Sul Africano (ECSA); Oeste Africano; Asiático; e do Oceano Índico, uma linhagem monofilética que originou-se recentemente a partir do grupo ECSA (VOLK et al. 2010). Estas linhagens de CHIK exibem transmissão distinta nas diferentes espécies de populações de mosquitos vetores (LAMBRECHTS et al. 2011; VEGA-RÚA et al. 2014; ARIAS-GOETA et al. 2013).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção por arbovírus são variadas no homem. Os sintomas que são comumente observados estão associados à doença febril (DF), ocorrendo variações de quadro patogênico e clínico com artralgia (AR) e erupções cutâneas (EC), síndrome hemorrágica (SH) e síndrome neurológica (SN). A DF apresenta-se normalmente com sintomas semelhantes ao de gripe, como presença de febre alta (39° a 40°C), cefaleia, dor retro-orbitária, prostração, astenia e mialgia, enquanto que a EC e AR têm como

evidências poliartrite, poliartralgia e exantema maculopapular (VASCONCELOS, 2015).

Nos casos de SN, pode apresentar alterações comportamentais, paresia, convulsões, paralisia e dificuldade de coordenação, apresentando características e sintomas de mielite, meningite e/ou encefalite. A síndrome de Guillain Barré é uma poliradiculoneuropatia autoimune, aguda e potencialmente grave. Manifesta-se como paralisia arreflexa ascendente com ou sem alterações sensitivas, iniciando-se em membros inferiores com fraqueza, que progride em horas a alguns dias. Há disestesia *tingling* frequentemente associada, e 50% dos pacientes têm paresia facial. O VII nervo craniano é o mais afetado, mas ocasionalmente o XII, X, II, IV e VI, assim como o XI são acometidos. O envolvimento dos nervos cranianos pode levar a alterações na deglutição e na manutenção de ventilação adequada. Dor na região cervical, nos membros e no dorso é comum; os pacientes relatam a sensação de terem feito exercício em excesso. A maioria dos pacientes necessita hospitalização e, em algumas séries, até 30% precisam de ventilação mecânica (HAUSER & AMATO, 2015).

Já na SH, há uma diminuição de plaquetas significativa, surgimento de petéquias, hemorragia e choque (LOPES et al., 2014).

Devido à semelhança de alguns dos sintomas entre as arboviroses (DEN, CHIK e ZIKA), tornam-se comumente confundidas (Quadro 1).

Dengue

Os sintomas clínicos da infecção por dengue se iniciam após o período de incubação de 3 a 7 dias. A primeira fase, que se caracteriza por febre, seguindo-se o período crítico de defervescência e, por fim, a fase de recuperação. Em geral, a febre observada na fase inicial está acima de 38°C, e os pacientes se queixam de cefaleia retro-orbitária, vômito, náuseas, diarreia, mialgia, dores articulares e prostração. Podem ser observados *rash* macular, fígado palpável e manifestações brandas de eventos hemorrágicos, tais como hematomas, sangramentos em sítios de punção venosa e petéquias distribuídas em

extremidades, face e axilas. Nas crianças, a febre é mais elevada, e os sintomas são mais brandos (SIMMONS, 2012). A ocorrência de uma enfermidade febril inespecífica e de curta duração, cursando com faringite, rinite, tosse branda e febre baixa, é mais comum em lactentes e crianças pré-escolares (BRASIL, 2011).

Na fase crítica, durante o período de defervescência, pode ocorrer a chamada síndrome do extravasamento vascular sistêmico, a qual se caracteriza pela crescente hemoconcentração, hipoproteinemia, efusão pleural e ascite. Portanto, neste período de transição que ocorre entre 4 a 7 dias de doença, deve-se ter muita atenção para os sinais clínicos indicativos de extravasamento vascular significativo e agravamento do quadro clínico. Tais sinais incluem vômito persistente, dor abdominal intensa, hepatomegalia dolorosa, sangramento de mucosa e letargia ou inquietação. Essa forma de evolução da doença se deve à alteração da permeabilidade do endotélio vascular, podendo levar o paciente ao choque do DEN sem evidências de sangramento (SIMMONS, 2012).

Outras manifestações graves, porém, pouco frequentes, incluem a falência hepática, miocardite e encefalopatia. A letalidade da doença se dá principalmente pelo choque secundário ao extravasamento plasmático (HALSTEAD, 1988; TEIXEIRA et al., 2002; KURANE, 2007; OLIVEIRA, 2015).

Na última fase, o paciente começa a se recuperar havendo melhora da sintomatologia. Pode ocorrer um segundo *rash* maculopapular, o qual regride com descamação em 1 a 2 semanas, mas, em alguns casos, uma fadiga profunda pode permanecer por semanas (BRASIL, 2011).

Chikungunya

O CHIK possui três fases: aguda; subaguda; e crônica, sendo que seus sinais e sintomas se apresentam de forma mais intensa entre as crianças e os idosos, embora atinja indivíduos de qualquer idade ou sexo, podendo ser assintomática e de infecção dificilmente fatal (MORCERFI et al., 2014). Possui

evolução trifásica e apresenta a fase aguda de início súbito, sintomas que se manifestam com febre alta, exantema e artralgia, atingindo principalmente as pequenas e grandes articulações, podendo progredir a uma fase subaguda, caracterizada pelo agravamento das artralgias. Em alguns casos, onde a doença evoluiu para poliartralgia em um processo crônico, foi observada uma condição de incapacidade de movimentos que variou de semanas a anos. Têm sido descrito, em um percentual de 95% dos pacientes, surtos e epidemias recentes, de quadro clínico clássico, ao passo que em relação às infecções assintomáticas, encontramos valores entre 3 a 5% (AZEVEDO et al., 2015).

Pode apresentar sintomatologia que varia de febre elevada, persistindo de dias a semanas, cefaleia, calafrios, dor nas costas, artralgia, mialgia, náuseas e vômitos (MORCERFI et al., 2014). A infecção por esta patologia acarreta uma síndrome febril com início instantâneo e fatigante, que pela severidade dos sintomas articulares, originaram o nome CHIK que, de acordo com o idioma africano Makonde, significa “andar curvado” (HONÓRIO et al., 2015). A apresentação clínica do CHIK, em crianças, idosos e em pacientes com comorbidades, pode entremear casos graves e ocasionalmente óbitos (BROECKEL et al. 2015). Manifestações consideradas atípicas têm sido relatadas com maior frequência e incluem alterações cardíacas, renais, oculares e neurológicas (AZEVEDO et al., 2015). A infecção durante o parto não está relacionada à teratogenicidade, e há raros relatos de abortamento. Contudo, encefalite está relatada com maior frequência em recém-nascidos de mães com infecção recente com CHIK, no período intraparto (BRASIL, 2015).

Zika

O ZIKA é bastante relacionado à febre amarela e à DEN, por também ser transmitido pelo *Ae. aegypti* e causar febre. Tem causado doença febril, acompanhada por discreta ocorrência de outros sintomas gerais, tais como cefaleia, exantema, mal-estar, edema e dores articulares, por vezes intensas. No entanto, apesar da aparente benignidade da doença, mais recentemente na

Polinésia Francesa e no Brasil, quadros mais severos, incluindo comprometimento do sistema nervoso central (síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e meningite) associados ao ZIKA têm sido comumente registrados, o que mostra quão pouco conhecida ainda é essa doença (VASCONCELOS, 2015).

Os sintomas incluíam artralgia, edema de extremidades, febre baixa, *rash* maculopapular frequentemente pruriginoso, dores de cabeça, dor retro-orbitária, sem conjuntivite purulenta, vertigem, mialgia e distúrbio digestivo (ZANLUCA et al., 2015).

A associação do ZIKA com o DEN em um mesmo indivíduo pode levar a complicações neurológicas e autoimunes, conforme os dados epidemiológicos evidenciaram na Polinésia Francesa uma epidemia no ano de 2013 (ROTH et al., 2014).

Quadro 1. Sinais e sintomas das arboviroses DEN, CHIK e ZIKA.

Sinais e sintomas	DEN	CHIK	ZIKA
Febre	++++	+++	+++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	Ausente	Ausente	++
Exantema Maculopapular	++	++	+++
Dor retrorbital	++	+	++
Hiperemia conjuntival	Ausente	+	+++ ¹
Linfadenopatia	++	++	+
Hepatomegalia	Ausente	+++	Ausente
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	Ausente
Hemorragia	+	Ausente	Ausente
1. Não apresenta prurido nem exudação			
Fonte: Adaptado de Rodriguez-Morales (2015).			

Diagnóstico laboratorial

As manifestações clínicas da DEN, ZIKA e CHIK, na maioria dos casos, se apresentam de forma muito parecida, dificultando o diagnóstico clínico diferencial entre estas três arboviroses. Desta forma, os exames complementares são imprescindíveis para determinação de um diagnóstico conclusivo (Figura 1).

Nos casos de DEN, a secreção da proteína viral não estrutural NS1 de células infectadas pelo vírus possibilita o diagnóstico precoce, pois NS1 pode ser detectada em amostras de sangue e de tecidos em até nove dias após o início da febre (SIMMONS et al., 2012). O diagnóstico definitivo das infecções por DEN, CHIK e ZIKA é realizado com a detecção viral por meio da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR) durante a fase aguda da infecção, que ocorre desde o primeiro até o quinto dia do início dos sintomas. Essa análise molecular possibilita a diferenciação destas arboviroses, resultando em diagnóstico conclusivo. Faye e colaboradores (2014) relataram que o PCR em tempo real, em contraste com os ensaios sorológicos convencionais, tem muitas vantagens, incluindo a rapidez, especificidade, avaliação quantitativa, baixa taxa de contaminação e facilidade de padronização, permitindo a otimização do diagnóstico diferencial das infecções arbovirais em locais onde estes arbovírus cocirculam.

A confirmação laboratorial da etiologia viral para as três condições exantematosas tem sido realizada por meio de teste sorológico específico (ELISA) para cada vírus. Esse teste é preconizado a partir do 6º dia de infecção, após o estabelecimento do quadro clínico (fase de coalescência). A soroconversão para IgM determina a viremia e caracteriza a fase aguda da infecção. Quando observada, a presença de IgG no soro paciente é considerada uma evidência definitiva de infecção, e quando elevada, indica que houve uma infecção prévia. Devido à reação cruzada do vírus da dengue com outros flavivírus, como o ZIKA, os resultados sorológicos não apresentam uma sensibilidade confiável, enfatizando a necessidade de se priorizar o diagnóstico

diferencial na fase aguda da doença (BRASIL, 2015). Cecílio e colaboradores (2015) desenvolveram como forma de diagnóstico diferencial laboratorial um multiplex PCR-RT em tempo real, que permite detectar simultaneamente a presença dos vírus da DEN, CHIK e ZIKA, sendo esta técnica, atualmente, considerada como padrão “ouro” para o diagnóstico destas arboviroses.

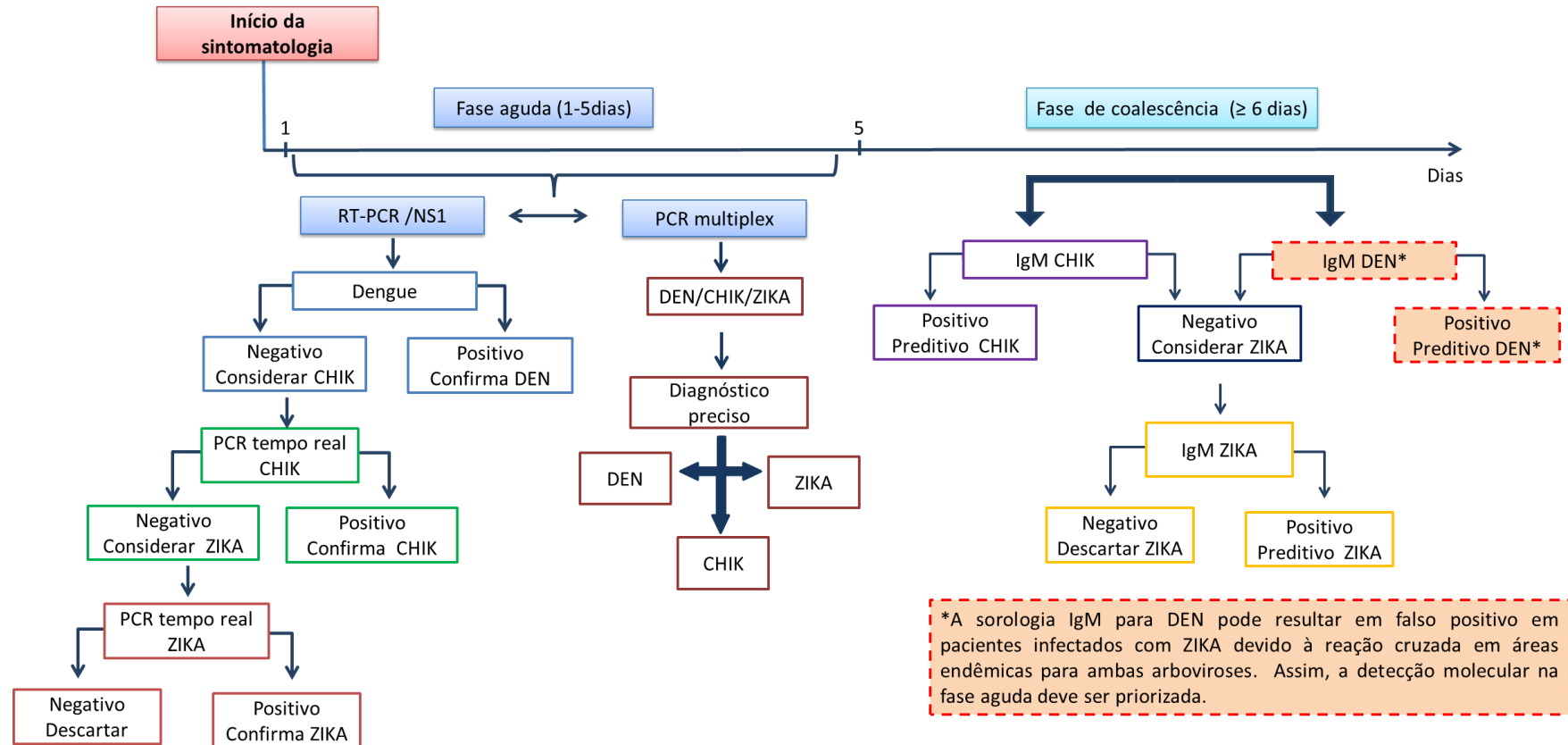


Figura 1. Organograma para diagnóstico laboratorial, de fase aguda e coalescência, para as arboviroses DEN, CHIK e ZIKA. Apatado de Rodriguez-Morales (2015).

Terapêutica

Apesar da sintomatologia ser parecida em DEN, CHIK e ZIKA, o tratamento será de acordo com a evolução e prognóstico do indivíduo. De um modo geral, é realizada a conduta de hidratação e repouso, porém, para os casos de dor e febre, é desaconselhável o uso ou indicação de anti-inflamatórios não esteroides em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas (SINGHI et al., 2007) descritas nas infecções, principalmente no DEN e ZIKA, pois são provocadas por flavivírus. Além disso, até o momento, não há tratamento antiviral específico para essas arboviroses. O fármaco de escolha é o paracetamol, podendo ser utilizada a dipirona para alívio da dor e febre (ZAMMARCHI et al., 2015; CHOWDHURY, et al. 2012; BRASIL, 2015).

O paracetamol deve ser usado com cautela, principalmente em pessoas com doenças hepáticas. Nos casos da dor refratária à dipirona e ao paracetamol, podem ser utilizados os analgésicos opioides como cloridrato de tramadol e codeína, esta última pode ser associada à dipirona e ao paracetamol nos casos de dor não responsiva à monoterapia. As doses de dipirona e paracetamol são de acordo com os padrões recomendados, estando atento às doses máximas. O tramadol está indicado para dor moderada a intensa que não tenha respondido ao uso da dipirona, paracetamol ou associação com codeína, que deve ser usado com cautela em idosos, pacientes com histórico de convulsões, doença hepática e renal (AHRENSTORF et al., 2008). Para um melhor efeito, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. Inicialmente deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz (BRASIL, 2015).

Tendências de prevenção e controle

Levando em consideração que ainda não se tem vacina disponível e medicamentos eficazes contra estas arboviroses, as recomendações preconizadas pelo Ministério da Saúde se restringem, principalmente, a ações de combate aos vetores intradomiciliares, eliminando os possíveis criadouros. Roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia, quando os mosquitos são mais ativos,

proporcionam alguma proteção às picadas e devem ser adotadas, principalmente durante os surtos. Os repelentes e inseticidas devem ser usados, seguindo as instruções do fabricante. Mosquiteiros proporcionam boa proteção, especialmente para aqueles que dormem durante o dia (bebês, pessoas acamadas e trabalhadores noturnos) (BRASIL, 2015).

Programas de prevenção e controle de arboviroses no Brasil têm se mostrado ineficazes no combate a estas enfermidades, isto porque o uso indiscriminado de medicamentos e inseticidas vem desenvolvendo resistência por parte dos agentes etiológicos e insetos vetores, respectivamente. Neste sentido, faz-se necessário buscar novas estratégias que surjam como alternativas à prevenção e controle destas arboviroses, principalmente no que tange o combate aos insetos vetores (OLSON et al., 1996; CAPURRO et al., 2001; THAVARA et al., 2014).

Mosquitos transgênicos

A utilização de mosquitos transgênicos para o controle populacional de *Ae. aegypti* é uma iniciativa da empresa britânica de biotecnologia *Oxitec*. No Brasil, esta empresa liberou milhões de mosquitos geneticamente modificados, depois de haver realizado experimentos menores nas Ilhas Cayman e na Malásia. Novos estudos, em maior escala, têm sido prospectados para serem realizados no Brasil, Panamá, Estados Unidos, Índia, Sri Lanka, dentre outros países (WALLACE, 2013).

A técnica, patenteada pela *Oxitec*, para modificar mosquitos é conhecida como “Liberação de Insetos que Carregam um Gene Letal Dominante” (RIDL). Até agora, todos os experimentos que esta empresa realizou em campo foram com a cepa do mosquito *Ae. aegypti* OX513A que contém um marcador fluorescente vermelho, para identificação destes mosquitos geneticamente modificados. O objetivo desta estratégia é favorecer o cruzamento dos mosquitos machos OX513A com as fêmeas “silvestres” e que a descendência produzida morra ainda na fase de larva. Para isso, espera-se que a liberação de um grande número de machos transgênicos (maior que a população atual de machos silvestres) com o tempo reduza a população total dos mosquitos adultos, já que as crias transgênicas não sobrevivem à idade adulta (CAPURRO et al., 2001).

Vale ressaltar que, antes da liberação dos mosquitos transgênicos nas Ilhas Cayman e no Brasil, não foram publicadas as avaliações de risco nem foi realizada consulta à população. Apenas na Malásia foi publicado um resumo da avaliação de risco. É importante que as questões éticas, sociais e políticas sejam levadas em consideração, tais como informar a população humana incluída na área de estudo, órgãos governamentais responsáveis e cientistas locais sobre os riscos e benefícios da possível liberação de mosquitos transgênicos (OLIVEIRA et al., 2011).

Wolbachia: estratégia autossustentável

Wolbachia é uma bactéria intracelular Gram-negativa, amplamente observada nos insetos em uma relação de endossimbiose, e tem sido considerada uma ferramenta promissora no combate às arboviroses transmitidas por mosquitos (ARAÚJO et al., 2015). Para isso, a bactéria utiliza uma estratégia a fim de garantir a transmissão vertical, manipulando seu hospedeiro de diversas formas como feminização, morte de machos, partenogênese e com o mecanismo de incompatibilidade citoplasmática (SINKINS et al., 1997).

A expectativa de sucesso desta estratégia está na vantagem reprodutiva, principalmente pelo mecanismo de incompatibilidade citoplasmática, onde fêmeas com *Wolbachia* sempre geram filhotes com *Wolbachia* no processo de reprodução, seja ao se acasalar com machos que apresentem ou não a bactéria. Quando as fêmeas sem *Wolbachia* se acasalam com machos com a *Wolbachia*, os óvulos fertilizados morrem. Uma vez estabelecido o método em campo, em determinada localidade, os mosquitos continuam a transmitir a *Wolbachia* naturalmente para seus descendentes, dispensando a necessidade de intervenções adicionais (MOUSSON et al., 2012).

O uso de *Wolbachia* como uma ferramenta de controle biológico para reduzir a transmissão das arboviroses está atualmente sendo testado em vários países. Mosquitos infectados com *Wolbachia* são liberados em grandes quantidades ao longo de um determinado período e tendem a substituir a população “silvestre” de *Ae. aegypti*. Até agora, os ensaios de campo já foram realizados em quatro localidades na Austrália, uma no Vietnã e duas na Indonésia; ensaios de campo no Brasil estão

em andamento desde setembro de 2014, usando *Ae. aegypti* infectados com a cepa originária da Austrália, wMel *Wolbachia* (DUTRA et al., 2015).

Vacinas

Diversas vacinas estão atualmente sendo avaliadas por meio de ensaios clínicos e, provavelmente, nos próximos anos, devem estar disponíveis para a população (CHOKEPHAIBULKIT; PERNG, 2013). Devido ao fato de ser um processo longo e difícil de ser implantado, o desenvolvimento das vacinas exige um extenso conhecimento sobre todos os mecanismos que podem afetar a resposta às infecções, com especial atenção para os fatores imunológicos e patogênicos (COSTA, 2009).

No Brasil, o desenvolvimento da vacina para a DEN, iniciada em 2006 pelo Instituto Butantan, foi apoiado pelo Ministério da Saúde e, atualmente, encontra-se em fase final de teste. A expectativa é que a vacina seja administrada em uma única dose e combata os quatro sorotipos da doença. A técnica utiliza o chamado vírus atenuado, que consiste em trabalhar com o próprio vírus da DEN modificado, de maneira que produza anticorpos na população, sem desenvolver a patogenia da doença. Caso seja comprovada sua segurança e eficácia para administração na população, esta vacina será disponibilizada por um preço acessível, tanto para o Brasil, quanto para outros países em desenvolvimento (CHOKEPHAIBULKIT; PERNG, 2013).

O Instituto Butantan no estado de São Paulo e a FIOCRUZ no Rio de Janeiro são os dois centros de desenvolvimento da vacina do DEN no Brasil. Na França, através da Sanofi Pasteur, a sua elaboração está mais avançada, tendo passado pela fase 3 (testes em humanos) e está pronta para iniciar a produção (BRASIL, 2015).

Na década de 60, teve início o desenvolvimento da vacina contra o CHIK, porém, até o momento, não se dispõe de uma vacina efetiva e licenciada (AZEVEDO et al., 2015). Atualmente, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos está desenvolvendo a vacina contra o CHIK, que se encontra em fase de testes em humanos (CHANG et al., 2014). Não há perspectivas, por ora, de uma vacina para ZIKA.

Considerações finais

A análise retrospectiva das principais arboviroses em circulação no Brasil e a expectativa de severas implicações futuras chamam a atenção para a necessidade urgente de priorização das medidas governamentais para o controle dos vetores, os quais se adaptam facilmente às mudanças do meio ambiente e possuem alta capacidade de se reproduzir, desafiando os programas de prevenção e controle instituídos.

Agradecimentos

Ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (PPG BIOTRANS), à Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Comissão Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP).

Referências bibliográficas

AHRENSTORF G. et al. Chikungunya: fever and joint pains after vacation in a tropical area. *Dtsch Med Wochenschr.* v. 133, n. 9, p. 406-408, 2008.

ARAÚJO, J. M. et al. Dengue vírus type 3 in Brazil: a phylogenetic perspective. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* Rio de Janeiro, v. 104, n. 3, p. 526-529, 2009.

ARAÚJO, J. M. et al. *Aedes aegypti* Control Strategies in Brazil: Incorporation of New Technologies to Overcome the Persistence of Dengue Epidemics. v. 6, p. 576-594, 2015.

ARIAS-GOETA, C. et al. Dissemination and transmission of the E1-226V variant of chikungunya virus in *Aedes albopictus* are controlled at the midgut barrier level. *PLoS One* v. 8, p. 7548, 2013.

AZEVEDO, R.S.S. et al. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Publica.* v. 49, n. 58, 2015.

BAROUX J.M. et al. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). *Vector Borne Zoonotic Dis*, v. 12, p. 1036-1041, 2012.

BARRETO M.L; TEIXEIRA M.G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. *Estud. Av. São Paulo*: v. 22, n. 64, 2008.

BOSIO, C.F. et al. Quantitativet rait loci thatcontrol vector competen, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. *Dengue: diagnóstico e manejo clínico - adulto e criança* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. - 4 a edição - Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45. *Boletim Epidemiológico*, v. 46, n. 36, 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de chikungunya: manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Acesso em 24 de fevereiro de 2016.

BROECKEL, R. et al. Nonhuman Primate Models of Chikungunya Virus Infection and Disease (CHIKV NHP Model). *Pathogens*. v. 4, 662-681, 2015.

CAMPOS, GS, BANDEIRA AC, SARDI SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* v. 21, p. 1885-6. 2015.

CAPURRO M.L. et al. Mosquitos: Pesquisa Trasngêncios. *Ciência & Desenvolvimento*, n. 22, 2001.

CASSEB et al. Arbovírus: importante zoonose na Amazônia Brasileira. *Veterinária e Zootecnia*. São Paulo, v. 20, n. 3, p. 391-403, set. 2013.

CECÍLIO, S. G. et al. Dengue virus detection in *Aedes aegypti* larvae from southeastern Brazil. *Journal of Vector Ecology*. v. 40, n. 1, p. 71-75, 2015.

CHANG, L.J. et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation Trial. *The Lancet*. v. 384, n. 9959, p. 2016-2052, 2014.

CHOKEPHAIBULKIT K.; PERNG G.C. Challenges for the formulation of a universal vaccine against dengue. *Exp Biol Med (Maywood)*, v. 238, n. 5, p. 566-578, 2013.

COSTA, M. A. R. A Ocorrência do *Aedes aegypti* na Região Noroeste do Paraná: um estudo sobre a epidemia da dengue em Paranavaí – 1999, na perspectiva da Geografia Médica. 2001. 214 p. Dissertação (Mestrado em Institucional em Geografia). Universidade Estadual Paulista - Faculdade Estadual de Educação Ciências e Letras de Paranavaí, Presidente Prudente.

COSTA, A.C. et al. Detecção e tipagem de vírus dengue em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na Cidade de Manaus, Estado do Amazonas. *Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 42, n. 6, p. 677-681, 2009.

COSTA, R.F.A. *Vacinas experimentais contra infecções pelo vírus da Dengue*. Belo Horizonte, MG, 2009.

DICK O.B. et al. The history of dengue outbreaks in the Americas. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 87, n. 4, p. 584–593, 2012.

DONALISIO , M.R.; FREITAS, A.R.R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18 n.1, 2015.

DUARTE H.H.; FRANCA P.E.B. Data quality of dengue epidemiological surveillance in Belo Horizonte, Southeastern Brazil. *Revista de Saúde Pública*. v. 40, n. 1, p. 134–142, 2006.

DUTRA, H.L.C. et al. From lab to field: The influence of urban landscapes on the invasive potential of *Wolbachia* in Brazilian *Aedes aegypti* Mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. v. 9, p. e0003689, 2015.

European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015.

FARES R.C.G. et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 13, 2015.

FAYE O. et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2014.

FERES V. et al. Laboratory surveillance of dengue virus in Central Brazil, 1994-2003. *J Clin Virol*, v. 37: 179-183. 2006.

FERNÁNDEZ-SALAS I. et al. Historical inability to control *Aedes aegypti* as a main contributor of fast dispersal of chikungunya outbreaks in Latin America. *Rev. Antiviral*. v. 27, n. 124: 30-42, 2015.

GOURINAT A. C. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*, v. 21: 84-86 2015.

HAUSER , AMATO. In Harrison'sTM Principles of Internal Medicine, 19th edition, McGraw-Hill, 2015.

HONÓRIO, N.A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. v. 31, n. 5, p. 906-908, 2015.

HORTA, M.A.P. et al. Os efeitos do crescimento urbano sobre a dengue. *Rev. Brasileira em Promoção da Saúde*. Fortaleza, v. 26, n. 4, p. 534-542, 2013.

LAMBRECHTS, L. et al. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl. Trop. Dis.* v. 4, p. 646, 2011.

LENZI, M. F.; COURA, L. C. Prevenção da dengue: a informação em foco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n. 4, p. 343-350, 2004.

LOPES, N. et al. Características Gerais e Epidemiologia dos Arbovírus Emergentes no Brasil. *Rev. Pan-Amazônica de Saúde*, Para, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop* 2015 doi.org/10.1590/0037-8682-0220.

MORCERFI, C.C.P. et al. Chikungunya: arbovirose como problema de saúde em expansão – uma revisão bibliográfica. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, 2014.

NOGUEIRA R.M.R. et al. Isolation of dengue virustype 2 in Rio de Janeiro. *MemInst Oswaldo Cruz*. n. 85, p. 253, 1990.

NOGUEIRA, R.M.R. et al. Dengue Virus type 3, Brazil, 2002. *Emerging Infectious Diseases*, v.11, n.9, p.1376-81, 2005.

NUNES, M.R.T. et al. Phylogeography of dengue virus serotype 4, Brazil, 2010-2011, *Emerging Infectious Diseases*. V. 18, n. 11, p. 1858–1864, 2012.

OLIVEIRA, S. L. et al. Mosquito transgênico: do *paper* para a realidade. *Revista da Biologia*. v. 6b, p. 38-43, 2011.

OLSON K.E. et al. Genetically Engineered Resistance to Dengue-2 Virus Transmission in Mosquitoes. *Science* v. 272, n. 5263, p. 884-886, 1996.

OSANAI C. H. et al., Dengue outbreak in Boa Vista, Roraima. Preliminary report. *Rev Inst Med Trop*. Sao Paulo: n. 25, p. 53-54, 1983.

PAULA, F.R. et al. Prevalência dos Casos de Dengue no Município de Barra do Garças, MT, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2012. *Revista Eletrônica Interdisciplinar* , v. 1, p. 77-81, 2014.

PINHEIRO F, NELSON M. Re-emergence of dengue and emergence of dengue haemorrhagic fever in the Americas. *Dengue Bulletin*. n. 21, p. 16-24, 1997.

PLACERES-HERNÁNDEZ, J.F. et al. Fiebre causada por el virus Chikungunya, enfermedad emergente que demanda prevención y control / Fever caused by Chikungunya virus, an emergent disease demanding prevention and control. *Rev. medica electron*; v. 36, n. 5, p. 596-609, 2014.

RAFAELLE C.G. et al. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Bio Med Research International*. v. 13, p. 13, 2015.

RAMASAMY, R. et al. Larval development of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in peri-urban brackish water and its implications for transmission of arboviral diseases. *PLoS Neglected Tropical Disease*. v. 5, n. 11, p. 1369, 2011.

RODRIGUEZ-MORALES A.J. No era suficiente con dengue y chikungunya: llegó también Zika. *Archivos de Medicina*, v. 11, n. 2-3, p. 1-4, 2015.

RODRIGUEZ-MORALES A.J. et al. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America?. *Rheumatol Int.*, v. 35, n. 12, p. 2091-2094, 2015.

ROMANO, C.M. et al. Characterization of Dengue VirusType 2: New Insights on the 2010. Brazilian Epidemic. v. 5, n. 7, 2010.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, Chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill*. n. 19, p. 209-229, 2014.

SANTOS, F.B. et al. First report of multiple lineages of dengue viruses type 1 in Rio de Janeiro, Brazil. *Virology Journal*, v. 8, p. 387, 2011.

SCHATZMAYR H.G. et al. An outbreak of dengue virus at Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. n. 81, p. 245-246. 1986.

SCHNEIDER J.; DROLL D. A Timeline for Dengue in the Americas to December 31, 2000 and Noted First Occurrences. Pan American Health Organization (PAHO). Division of Disease Prevention and Control. Washington DC. 2001.

SCOTT C.W.; LECUIT M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *The New England Journal of Medicine*, n. 372, p. 1231-1239, 2015.

SIMMONS C.P. Dengue. *The New England Journal of Medicine*. v. 15, n. 366, p. 1423-1432, 2012.

SINGUI, S. et al. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. *Jornal Pediatria*, v. 83, n. 2, 2007.

SINKINS, S.P. et al. 1997. The potential application of inherited symbiont systems to pest control. In: O'Neill, S.L., Hoffmann, A.A., Werren, J.H. (Eds.). *Influential Passengers*. Oxford University Press, New York, pp. 155–175.

SIQUEIRA JÚNIOR, J.B. et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis.* n. 11, p. 48-53, 2005.

SOARES P. Etiologia Symptomatologiae Prophylaxia da dengue - a epidemiado aviso francês "Antarès" no portoda Bahia. Arquivo do Hospital delsolamento em Mont'Serrat.Salvador-Bahia, 1928.

THAVARA U. et al. Simulations to compare efficacies of tetravalent dengue vaccines and mosquito vector control. *Epidemiol Infect.* v. 142, n. 6, p. 1245-58, 2014.

TEIXEIRA M.G. et al. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. *Inf Epidemiol SUS*, n. 8, p. 5-33, 1999.

TEIXEIRA M.G. et al. Dengue: twenty-five yearssincereemergence in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, v. 25 supl.1 Rio de Janeiro, 2009.

VASCONCELOS, P.F. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? *Rev Pan-Amaz Saude*, Ananindeua, v. 6, n. 2, 2015 .

VEGA-RÚA, A. et al. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. *J. Virol.* v. 88: 6294-6306, 2014.

VOLK, S.M. et al. Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J. Virol.* v. 84: 6497-6504, 2010.

ZAMMARCHI L. et al. Zika Virus Infection in a Traveller Returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill.* v. 20, n. 23, 2015.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Rio de Janeiro, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

ZEIDLER, J.D et al. Vírus dengue em larvas de *Aedes aegypti* e sua dinâmica de infestação, Roraima, Brasil. *Rev. Saúde Pública.* São Paulo: v. 42, n. 6, p. 986-991, 2008.

WALLACE, H. Mosquitos geneticamente modificados: preocupações atuais. Tradução de Camila Moreno. Rio de Janeiro: HEINRICH BOLL, 2013. 96p.

WEAVER S.C.; LECUIT M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *N Engl J Med*, v. 372, p. 13, 2015.

WERMELINGER, E. D. et al. A liberação de mosquitos “do bem” na agenda brasileira para o controle do *Aedes aegypti*: restrições metodológicas e éticas. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 30, n. 11, p. 1-3, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: Guidelines for treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data*. New Edition, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>. Acesso em: 08 de dez. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Zika: Public Health Emergency of International Concern. Available at www.who.int/emergencies/zika-virus/en/ accessed 19 Feb 2016.