

Aspectos virológicos, clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, das arboviroses: dengue, febre chikungunya e zika vírus.

Virological, clinical, laboratory and epidemiological aspects of arboviroses: dengue, chikungunya fever and zika vírus.

*Débora Sobral Ponzi Costa**

*Michele Josiete de Lira**

*Jéssica Priscila Ferreira Tenório**

*Ana Cecília Cavalcanti de Albuquerque**

**Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES/UNITA*

Resumo

Este estudo teve como objetivo descrever os aspectos virológicos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais das arboviroses: Dengue, febre Chikungunya e Zika vírus. Tratando-se de uma revisão de literatura, para a seleção bibliográfica foram utilizadas as bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed, Medline, LILACS (Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde), incluindo apostilas das bases do Ministério da Saúde, no período de 1990 à 2016. As arboviroses é um problema grave de saúde pública, pois pode repercutir em grandes epidemias, complicações e seqüelas para o indivíduo. É um problema difícil de enfrentar pelo impasse com relação à criação e manutenção de políticas públicas e ações de combate ao mosquito vetor, o Aedes Aegypti.

Descritores: Arbovírus; Dengue; Chikungunya; Zika vírus e Epidemiologia.

Abstract

The aim of the study was to describe the virological, epidemiological, clinical and laboratory aspects of arbovirus: Dengue fever, Chikungunya fever and Zika vírus. As a review of the literature for bibliographic selection, it was used as electronic databases, SciELO, PubMed, Medline, Lilacs (Latin American and Caribbean Literature In Health Sciences), including bases of the Ministry of Health, from 1990 to 2016. Arboviruses are a serious public health problem, as they can cause great epidemics, complications and consequences for people. It is a difficult problem to face due to the difficulty with the creation and

maintenance of public policies and actions to combat the mosquito vector, *Aedes Aegypti*.

Keywords: Arbovirus; Dengue; Chikungunya; Zika virus and Epidemiology.

Introdução

Arbovírus são vírus transmitidos por insetos (*Arthropod-borne virus*). Os vírus replicam no intestino médio e glândulas salivares dos mosquitos, podendo ser transmitidos aos seres humanos e outros animais, por meio da picada.¹ O mosquito *Aedes aegypti* representa o principal vetor das arboviroses. Ele é encontrado, principalmente, no meio urbano, colonizado em depósitos de armazenamento de águas paradas. O *Aedes albopictus* é um vetor de importância secundária na Ásia, mas associado à transmissão em meio rural ou semiurbano.² Existe mais de 545 espécies de arbovírus conhecidos, todavia apenas 150 causam doenças em humanos.³

O perfil epidemiológico das arboviroses tem apresentado mudanças significativas mundialmente. Segundo o Ministério da Saúde, algumas doenças continuam a oferecer desafios aos programas de prevenção, como os arbovírus, que se disseminam rapidamente por meio das populações em países e continentes. Portanto, Dengue, Zika e febre Chikungunya continuam representando um importante problema de saúde pública, inclusive em países desenvolvidos.⁴

Embora exista um diagnóstico laboratorial específico para as arboviroses, muitas vezes não é realizado em casos de epidemia, devido ao número alto de exames e custos, porém o diagnóstico é fornecido por critérios clínico - epidemiológico e assim a infecção é notificada.⁵ Das três arboviroses avaliadas, a dengue pode apresentar um colapso circulatório com sinais de alarme e por isso deve ser monitorada com exames inespecíficos como a prova do laço, os parâmetros eritrocitários e plaquetários.⁶ As arboviroses não têm uma medicação específica que combata os arbovírus, portanto, o tratamento se baseia na minimização dos sintomas que o paciente apresenta. Ou seja, proporciona suporte clínico para controlar os sintomas e monitorar o surgimento de possíveis complicações, mantendo o paciente no melhor estado possível enquanto o ciclo do arbovírus se encerra naturalmente.⁷

A dengue é uma doença de notificação compulsória e devido aos surtos da Febre Chikungunya e do Zika vírus, nos anos de 2014, 2015 e 2016, após confirmação clínica e laboratorial, também passaram a ser de notificação compulsória.⁸ A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência mundial devido ao Zika vírus está associado à microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré.⁹ Esse cenário reflete as transformações sociais ocorridas, caracterizadas pela urbanização acelerada, migração, alterações ambientais e facilidades de comunicações entre continentes, países e regiões, entre outros fatores que contribuíram para o delineamento do perfil epidemiológico das arboviroses a nível mundial.²

O objetivo desse trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico em relação aos aspectos virológicos, clínicos, laboratoriais e epidemiológicos das arboviroses Dengue, febre Chikungunya e Zika vírus.

Metodologia

Foi realizado uma revisão de literatura narrativa nas bases de dados Scielo, PubMed, Medline, LILACS, incluindo: apostilas das bases do Ministério da Saúde, utilizando os descritores: arbovírus, dengue, chikungunya, zika vírus, epidemiologia e sorologia. Foram avaliados trabalhos realizados nos últimos 26 anos, artigos em Inglês e Português, textos publicados em sites, livros, apostilas e conteúdos do Ministério da Saúde. O critério de exclusão englobou artigos incompletos, publicações que não se enquadravam com o assunto do trabalho.

Resultados e Discussão

Características Gerais dos Arbovírus

O vírus da Dengue é do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*. São conhecidos quatro sorotipos: 1,2,3 e 4. É um vírus esférico e envelopado, com diâmetro aproximado de 50 nm, contendo três proteínas estruturais (capsídeo C, membrana M e envelope E) e o RNA genômico.³ A

proteína precursora de membrana (prM), junto com a glicoproteína E, integram a bicamada lipídica do vírus. No estágio de montagem final (amadurecimento) do vírus no complexo de Golgi, a prM é clivada resultando num rearranjo das proteínas M e E para a maturação da superfície viral.¹⁰

A Febre Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya, da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*. O Vírus chikungunya (CHIKV) possui genoma de RNA positivo de fita simples. Segundo o Ministério da Saúde, foi isolado inicialmente na Tanzânia por volta de 1952. Desde então, há relatos de surtos em vários países do mundo. Nas Américas, em outubro de 2013, teve início uma grande epidemia em diversas ilhas do Caribe.¹¹ Já o Zika vírus, é um RNA vírus, do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. Foi isolado pela primeira vez em primatas não humanos em Uganda, na floresta Zika em 1947, é considerado endêmico no Leste e Oeste do continente Africano.¹² Casos em humanos foram relatados apenas na década de 60. O primeiro grande surto da febre Zika foi registrado em 2007, na Micronésia, no Pacífico Norte.

Formas de Transmissão

Na Dengue, após um repasse de sangue infectado, o mosquito fica apto a transmitir o vírus, depois de 8 a 12 dias de incubação. A transmissão mecânica também é possível, quando o repasto é interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimenta num hospedeiro suscetível próximo. Não há transmissão por contato direto de um doente ou de suas secreções com uma pessoa sadia, nem de fontes de água ou alimento. Todavia já foi relatado a transmissão do vírus por meio da transfusão sanguínea.¹³ O período de incubação varia de 3 a 15 dias, sendo, em média, de 5 a 6 dias. Ela ocorre enquanto houver presença de vírus no sangue do homem (período de viremia). Este período começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o 6º dia da doença.⁶

A transmissão por meio da picada do mosquito é responsável por praticamente todos os casos de febre Chikungunya, porém há outras formas possíveis de se contaminar com o vírus da Chikungunya (CHIKV), uma delas é

a chamada transmissão vertical, que ocorre da mãe para o bebê durante o parto. O CHIKV não causa má-formações ao feto, pois a transmissão não é transplacentária, mas sim no momento do parto, seja ele natural ou por cesariana.¹⁴Os recém-nascidos contaminados costumam desenvolver a doença entre 3 a 7 dias, e o quadro clínico costuma ser bem mais grave que nos adultos. Não há evidências de que o CHIKV possa ser transmitido pelo aleitamento materno.Outra forma possível de contaminação é através do contato com sangue de pacientes infectados. Acidentes com agulhas contaminadas ou transfusão de sangue são vias potenciais. O transplante de órgãos também é forma possível de transmissão do vírus.¹¹

No Zika vírus, a principal forma de transmissão é pelo vetor do gênero *Aedes aegypti*. No entanto, além desse vetor, está descrito na literatura científica, a ocorrência de outras formas de transmissão, como: transmissão sexual, transfusional, perinatal e até em profissionais de laboratórios.⁷Nesse contexto, ainda há necessidade de outros estudos e testes, para certificar que as partículas virais encontradas em saliva, no sêmen e em leite materno são viáveis para propagar a infecção.¹⁴

Manifestações Clínicas

A Dengue e Chikungunya têm sinais e sintomas semelhantes, enquanto a Dengue se destaca pelas dores nos corpo, a Chikungunya se destaca por dores e inchaço nas articulações. A Zika se destaca por uma febre mais baixa (ou ausência de febre), muitas manchas na pele e prurido pelo corpo.¹² As três doenças são muito parecidas e podem ser confundidas, entretanto, existem diferenças no quadro clínico que podem ajudar na distinção (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação das manifestações clínicas oriundas das arboviroses Dengue, Chikungunya e Zica vírus.

Dengue	Chikungunya	Zika vírus
--------	-------------	------------

<ul style="list-style-type: none"> • Febre alta (39 a 40°); • Dores no corpo; • Dores de cabeça intensa; • Dor por trás dos olhos; • Dor nos músculos intensa; • Manifestações hemorrágicas: moderada; • Falta de ar; • Manchas na pele a partir do 4º dia (30-50% dos casos); • Coceira: leve; • Hipertrofia ganglionar: leve; • Inchaço nas articulações: raro; • Leve dor nas articulações; • Conjuntivite: raro. • NOS CASOS MAIS GRAVES: • Sangramentos (nariz, gengivas); • Dor abdominal intensa; • Vômitos persistentes; • Sonolência; • Irritabilidade; • Hipotensão; • Tontura. 	<ul style="list-style-type: none"> • Febre repentina acima de 38° (2-3 dias); • Dores articular: frequente, MODERADA a INTENSA; • Manifestações hemorrágicas: leve; • Dor nos músculos: intensa; • Dor de cabeça: modera; • Hipertrofia ganglionar: moderada; • Manchas vermelhas na pele surgem do 2º ao 5º dia (50% casos); • Coceira: leve • Inchaço nas articulações: frequente, MODERADA e INTENSA; • Conjuntivite: 30% dos casos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Febre: sem febril ou subfebril 38° (1 a 2 dias de subfebril); • Dor de cabeça: moderada; • Dor articular: moderada; dor nos músculos: moderada; • Conjuntivite: 50 a 90% dos casos • Hipertrofia ganglionar: intensa; • Coceira: MODERADA a INTENSA; • Inchaço nas articulações: frequente e leve intensidade.
---	---	--

De acordo com a OMS, desde janeiro de 2014 o Brasil adotou uma nova classificação de caso de dengue, que é: dengue; dengue com sinais de alarme e dengue grave.¹⁵ A Dengue se manifesta como uma enfermidade aguda, caracterizada por um amplo espectro clínico que varia desde formas de

infecções assintomáticas ou febre indiferenciada até as formas mais graves com hemorragia e/ou choque.¹⁶

As sequelas se dão por meio da dengue grave, antiga dengue hemorrágica, pois o quadro clínico se agrava rapidamente, apresentando sinais de insuficiência circulatória, choque e hemorragia, podendo levar o paciente a óbito em até 24 horas. De acordo com estatísticas do Ministério da Saúde, cerca de 5% das pessoas com dengue grave morrem. O doente pode apresentar sintomas como febre, dor de cabeça, dores pelo corpo, náuseas ou até mesmo não apresentar qualquer sintoma. O aparecimento de manchas vermelhas na pele, sangramentos (nariz, gengivas), dor abdominal intensa e contínua e vômitos persistentes podem indicar a evolução para dengue grave.

Na febre Chikungunya a principal complicação é a permanência, por longo tempo, das dores e inchaço nas articulações, às vezes impedindo as pessoas de retornarem às suas atividades.³ O surgimento de pacientes com manifestação neurológica com história prévia de infecção viral tem sido registrado em estados com circulação do vírus Zika e circulação concomitante de Dengue e/ou Chikungunya, principalmente nos Estados da região Nordeste. As manifestações neurológicas dos pacientes incluem encefalites, meningoencefalite, mielite, microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré, entre outras.⁹

Diagnóstico Laboratorial

Para estabelecer se o paciente está com Dengue, Zika ou Chikungunya, além da análise clínica e epidemiológica, o médico pode solicitar exames para confirmar o diagnóstico. Os exames realizados verificam achados da infecção, como presença do antígeno viral; dos anticorpos específicos; do material genético e até mesmo do isolamento dos vírus. Exames inespecíficos, como hemograma; testes bioquímicos, como a pesquisa das transaminases; sumário de urina; prova do laço, também são importantes para sugerir a classificação clínica da Dengue e assim auxiliar no tratamento paliativo dos sinais e sintomas.⁴

A Dengue, Zika e Chikungunya são viroses agudas, dessa forma o agente etiológico deve ser diagnosticado até o 5º. dia do aparecimento dos sintomas. Após o 5º. dia deve ser verificado os anticorpos da classe IgM. O IgG só servirá para saber se o indivíduo já entrou em contato com o vírus antes. Portanto, o período da coleta da amostra é importante para o que se quer avaliar, ou seja, até o 5º. dia do aparecimento dos sintomas para detecção do antígeno viral/material genético viral/isolamento e após o 5º. dia para detecção de anticorpos específicos.¹⁷As arboviroses são de notificação compulsória e são confirmadas tanto por critérios clinico-epidemiológicos ou por testes laboratoriais específicos.¹⁸

Em relação à sorologia da dengue, há o teste rápido, que é uma técnica imunocromatográfica e é utilizada no diagnóstico específico, pois pode pesquisar o antígeno NS1 do Vírus, assim como anticorpos das classes IgM e IgG. Identifica-se antígeno ou anticorpos para qualquer um dos 4 sorotipos do vírus da dengue, durante a realização desse teste. Imunoglobulinas IgG ou IgM, quando presentes na amostra, se ligam aos antígenos recombinantes sensibilizados na fita do teste, formando um complexo antígeno-anticorpo, que vai migrar ou “correr” pela fita por capilaridade, então serão capturados por anti-IgG e anti-IgM humanos imobilizados em duas áreas distintas desenvolvendo cor na faixa do IgG, IgM ou em ambas. Uma outra técnica sorológica, bastante realizada é o imunoensaio enzimático (Elisa) para detecção de anticorpos da classe IgM, por meio da captura de IgM, demonstrando, portanto, a presença de anticorpos da classe IgM em única amostra de soro.⁶

Quanto aos achados virológicos, pode ser realizado o isolamento viral em cultura de célula, utilizando a linhagem celular C6/36 (células de mosquitos *Aedes albopictus*), com posterior identificação do vírus por meio da imunofluorescência direta (IMFD) utilizando-se anticorpos policlonais conjugados à fluoresceína. O sorotipo viral pode ser detectado utilizando anticorpos monoclonais conjugados à fluoresceína após a positividade da IMFD com anticorpo policlonal.¹⁹

A técnica de Biologia molecular por PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) também é um método confirmatório para os três tipos de infecções

pelos arbovírus. A técnica utiliza a transcriptase reversa (RT) e são utilizados primers específicos capazes de permitir amplificação exclusiva dos sorotipos da dengue: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4 e dos sorotipos da Chikungunya e Zika.²⁰

O diagnóstico por sorologia no Zika vírus pode ser difícil, porque o vírus pode ter uma reação cruzada com anticorpos para outros *Flavivírus*, como Dengue, febre do Nilo Ocidental e febre amarela.¹² Todavia, deve-se olhar a titulação dos anticorpos reagentes para Dengue e Zika ao mesmo tempo, pois caso a titulação para Zika seja duas vezes mais em relação a titulação de anticorpos para dengue, é por que a positividade na verdade é para Zika e não para dengue e vice-versa.¹⁰

O Kit NAT é um novo método simultâneo discriminatório para detecção de Dengue, Zika e Chikungunya. Permitirá a identificação ao mesmo tempo do material genético dos três vírus durante a manifestação dos sintomas clínicos destas infecções, evitando a necessidade de três testes separados. Outra vantagem é que seu resultado é obtido mais rapidamente, pois oferece uma combinação pronta de reagentes.⁶

Epidemiologia das Arboviroses no Brasil

Os primeiros casos de dengue no mundo foram registrados no final do Séc. XVII, porém a Organização Mundial de Saúde (OMS) só a reconheceu como doença no Séc. XX. No Brasil, a dengue apresenta um padrão sazonal, devido ao clima tropical, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses do ano, período mais quente e úmido. Nesta época as condições ambientais são propícias para o desenvolvimento e proliferação do mosquito vetor o *Aedes aegypti*.²¹ Na década de 80 o mosquito *Aedes aegypti* podia ser encontrado em quase todas as cidades litorâneas do Brasil e nos anos seguintes pôde se expandir para o interior do país, devido ao aumento da produção de resíduos, recipientes e entulhos derivados do petróleo.²²

Nos últimos 50 anos a dengue tem crescido 30 vezes mais em expansão geográfica em diversos países, desde os centros urbanos até as áreas rurais. Estima-se que aproximadamente 2.5 bilhões de pessoas vivem em países de

áreas endêmicas, sendo assim constituída como uma emergência de saúde pública internacional por ter alcance que vai além das fronteiras. A primeira ocorrência da dengue relatada no Brasil foi em Boa Vista, Roraima, entre os anos de 1981-1982, sendo assim diagnosticada clinicamente e laboratorialmente como primeira epidemia no país, que registrou aproximadamente 11 mil casos.²³Na década seguinte esse número cresceu consideravelmente, atingindo em 1995, 100 mil casos registrados e a partir de 1997 a ocorrência de dengue anual era de 200 mil casos.²²Em 2000 foram registrados 230.910 casos da doença em todo o Brasil. Tendo em vista a circulação do sorotipo 3 do vírus, que foi identificada pela primeira vez, em dezembro de 2000, no estado do Rio de Janeiro e, posteriormente, no estado de Roraima, em novembro de 2001.²No Brasil, na epidemia de 2002 foi registrado cerca de 800 mil casos de dengue, com 150 óbitos, correspondendo a 80% dos casos de toda a América no mesmo ano. Na ocasião, esse número absoluto de mortes excedeu, pela primeira vez, o número de mortes por malária. No mesmo ano, registrou-se transmissão de dengue em todos os Estados, à exceção de Santa Catarina e do Rio Grande do Sul, onde os casos detectados foram importados. Somente no final do ano de 2007 o número de casos de Dengue voltou a crescer, culminando na produção de uma nova explosão de casos para o início do ano de 2008.²⁴

Os gráficos 1 e 2 mostram que os períodos entre 2001-2002 e 2007-2008 apresentam um mesmo padrão em relação ao número de casos. Um aumento no primeiro ano, seguido por uma diminuição e posteriormente um rápido aumento, produzindo um grande pico epidêmico no segundo ano de cada período considerado, e um rápido retorno a um padrão endêmico para a quantidade de casos notificados.²⁵

Gráfico1: Evolução temporal dos casos de dengue no período de 2001-2002. Fonte: CUNHA; FONSECA, 2010.

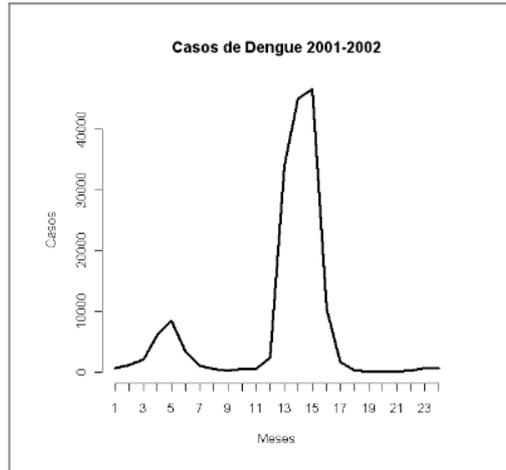
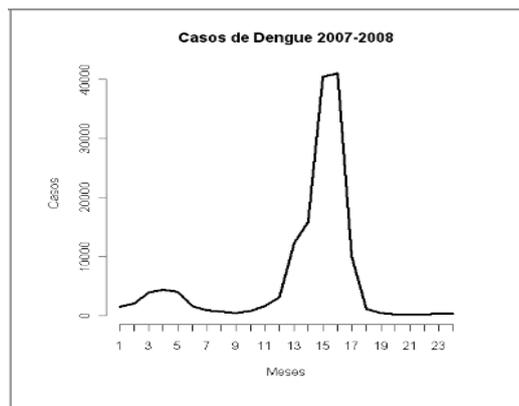


Gráfico 2: Evolução temporal dos casos de dengue no período de 2007-2008. Fonte: CUNHA; FONSECA, 2010.



O ano de 2001 foi classificado como epidêmico, com 8.478 casos no mês de maio, enquanto que no ano de 2007 a maior quantidade de casos ocorreu de forma mais uniformemente distribuída, entre os meses de março e maio, com cerca de 4.000 casos, cada. Além disso, a partir do mês de novembro do primeiro ano de cada período, percebe-se claramente um rápido aumento no número de casos, culminando com as epidemias registradas em 2002 e 2008. Em março de 2002 e abril de 2008 houve picos epidêmicos, onde foi observado mais de 40.000 casos notificados da doença. Todavia, enquanto a epidemia ocorrida no ano de 2002 acontecia de forma mais abrupta, aquela iniciada no final do ano de 2007 parecia ter duração ligeiramente maior.²⁵

Observa-se que em todo o Brasil há relatos de epidemias de dengue no início deste século. A dengue apresenta um padrão com maior incidência de

casos nos primeiros cinco meses do ano, devido às condições climáticas e a proliferação do mosquito vetor, o *Aedes aegypti*. Dando um panorama mais atual para dengue e diante da circulação de novas arboviroses, como a febre chikungunya e zika vírus no Brasil verificou-se que na pandemia relacionada ao ano de 2016, o monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e zika vírus, até a semana epidemiológica (SE) 13, de 13/01/2016 a 02/04/2016 observou-se uma notificação de 802.429 casos registrados de Dengue; 39.017 casos de chikungunya e 91.387 casos de zika vírus.²⁶

Em relação à dengue, até a SE 13, a região Sudeste foi a mais comprometida, registrando 463.807 (57,8%) casos, seguida da região Nordeste (158.235 casos, 19,7%), Centro-Oeste (94.672 casos, 11,8%), Sul (57.282 casos, 7,1%), e Norte (28.433 casos, 3,5%). Neste período foram descartados 161.273 casos suspeitos de Dengue.⁸ Foram confirmados 244 casos de dengue grave e 2.724 casos com sinais de alarme. O Sudeste foi a região com maior número de casos confirmados de Dengue grave (126 casos) e a região Centro-Oeste foi a maior em número de casos confirmados com sinais de alarme (1.222 casos). Foram confirmados 140 óbitos por Dengue. Em comparação com o mesmo período em 2015, observa-se uma redução de 67% óbitos no país.⁸

No que se refere aos casos de febre Chikungunya, até a SE 13, dos 39.017 casos notificados, 6.159 foram confirmados. A taxa de incidência foi de 19,1 casos/100mil habitantes e atingiu 1.126 municípios. A região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência: 56,0 casos/100mil hab. No Brasil, foram confirmados laboratorialmente 12 óbitos, sendo 9 destes em Pernambuco; 2 na Paraíba e 1 no Rio Grande do Norte. A média de idade dos óbitos foi de 62 anos.⁸

Em referência aos 91.387 casos notificados de Zika vírus, apenas 31.616 foram confirmados. A taxa de incidência foi de 44,7 casos/100mil habitantes, em 1.350 municípios atingidos. O Centro-Oeste apresentou a maior taxa de incidência: 113,4 casos/mil hab. Em relação às gestantes, 7.584 casos foram notificados e 2.844 casos confirmados pelo critério clínico-epidemiológico ou laboratorial.² Foram confirmados laboratorialmente 3 casos de óbitos por Zika

vírus no Brasil, um em São Luís-MA, um em Benevides-PA e outro em Serrinha-RN, apresentando uma média de idade de 20 anos.⁸

Conclusão

As arboviroses representam um relevante problema para a saúde pública. A grande circulação dos vírus se dá pela picada do inseto transmissor, *Aedes aegypti*, apesar do Zika vírus e do vírus Chikungunya estarem associados com outras formas de transmissão. Dessa forma, deve existir a implementação e manutenção de políticas educativas, para que não haja aumento de infestação do mosquito e ampliação no número de casos. A complexidade que existe na interação entre órgãos competentes e a sociedade, termina dificultando esse processo. É preciso rever as práticas de educação em saúde, reforçando a prevenção com os usuários do sistema público de saúde, afim de conscientizá-los dos riscos pertinentes.

Referências

1. Ujvari SC. A história da disseminação dos microrganismos. Estud. av. [Internet]. 2008. Dez [Acesso em 01 jun 2016]; 22 (64): 171-182. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010340142008000300011&lng=en&nrm=iso.
2. Braga, IA, Valle, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília [internet]. 2007 Jun [Acesso em 17 jun 2016]. 16 (2): 113-118. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006&lng=pt&nrm=iso.
3. Lopes N, Nozawa C, Linhares, REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Rev. Pan-Amaz. Saude [Internet]. 2014 Set [Acesso em 28 jul 2016]. 5 (3): 55-64. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S217662232014000300007&lng=pt&nrm=iso.
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso [Cartilha Educativa] 8. ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

5. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: criança [Cartilha]. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 52 p.

6. Fundação Nacional de Saúde do Brasil. Dengue: diagnóstico e manejo clínico [Cartilha]. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002. Disponível em: http://www.ioc.fiocruz.br/pages/informerede/corpo/hotsite/dengue/arquivos/dengue_manejo_clinico.pdf.

7. Secretaria de Vigilância em Saúde [homepage da internet]. Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil [Acesso em 15 Mar 2016]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota_Informativazika.pdf.

8. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde-. Semana Epidemiológica 13. Boletim Epidemiológico [Cartilha]. v. 14. Brasil, 2016. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2016-008-DengueSE8.pdf>.

9. OMS [homepage da internet]. Microcefalia por Zika vírus uma emergência mundial [Acesso em 15 Mar 2016]. Disponível em: http://brasil.elpais.com/brasil/2016/02/01/internacional/1454324995_784807.html.

10. Costa, CA; Santos, IGC; Barbosa, MG. Detecção e tipagem de vírus dengue em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na Cidade de Manaus, Estado do Amazonas. Rev. Soc. Bras. Med. Trop [internet]. 2009 Dez [Acesso em 30 mar 2016]. v. 42, n. 6, p. 677-681. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822009000600013&lng=en&nrm=iso.

11. Ministério da Saúde/ Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage da internet].Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil [Acesso em 05 jun 2016]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf.

12. Luz KG, Santos GIV, Vieira RM. Febre pelo vírus Zika. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2015 Dez [Acesso em 10 Abr 2017]. 24 (4): 785-788.

Disponível

em:http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742015000400021&lng=pt.

13. Tauil PL. Urbanização e ecologia do dengue. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2001. [Acesso em 17 jun 2016] 17. 99-102. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2001000700018&lng=en&nrm=iso.

14. Dias LBA, Almeida SCL, Haes TM, Mota LM, Roriz-Filho JS. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. Medicina [Internet]. 2010. [Acesso em 16 jun 2016] 143-152.

15. OMS [homepage da internet]. Nova classificação de caso de dengue [Acesso em 02 jun 2016]. Disponível em: www.epi.uff.br/wpcontent/.../Nova_classificacao_de_caso_de_dengue_OMS.pdf.

16. Vilas Boas VA, Rocha KC, Oliveira CGB, Sant'Anna Aleksandra VL, Azzalis LA, Beltrame RL et al. Triagem sorológica e influência do conhecimento sobre a dengue em pacientes do ambulatório de especialidades do SUS. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011. Abr [Acesso em 13 jun 2016]; 47(2): 129-136. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16762444201100020006&lng=en.

17. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde-MS . **Guia de Vigilância Epidemiológica** [Caderno] 9 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em:www.funasa.gov.br/site/wpcontent/uploads/2010/.../dengue_%20guia_vig_e_pid.pdf.

18. Ministério da Saúde do Brasil. Diretrizes Nacionais para a prevenção e Controle de Epidemias de Dengue [Cartilha]. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde, 2010. BRASIL. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue.pdf.

19. Figueiredo LTM. Uso de células de Aedes albopictus C6/36 na propagação e classificação de arbovírus das famílias Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae e Rhabdoviridae. Rev. Soc. Bras. Med.Trop [Internet]. 1990 set [Acesso em 16 jun 2016] v. 23, n. 1, p. 13-18. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786821990000100003&lng=en&nrm=iso.

20. Secretaria Estadual de Saúde.[homepage da internet] Informe técnico: dengue [Acesso em 16 jun 2016]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/dengue_inf2103.htm.

21. MENDONÇA, FA et al. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. *Sociedade & natureza [Internet]*. 2009 Dez [Acesso em 15 Mar 2016]. 21 (3).

22. OMS [homepage da internet]. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Preventions and Control [Acesso em 15 Mar 2016]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf.

23. Barbosa, JR et al. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. *Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]*, 2015 Mar [Acesso em 17 jun 2016] v. 24 (1): 49-58. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S223796222015000100049&lng=en&nrm=iso.

24. Cunha RG, Fonseca ABM. A epidemia de dengue em 2007-2008 no Município do Rio de Janeiro, RJ, Brasil: uma investigação de seus padrões espaciais e temporais. In: 19º SINAPE - Simpósio Nacional de Probabilidade e Estatística, 2010, São Pedro, (SP). São Pedro: ABE, 2010. Trabalho completo, p. 1-6.

25. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [Cartilha]. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf.