

## ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ENCONTRADAS NAS ARBOVIROSES DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

### HAEMATOLOGICAL CHANGES FOUND IN AROVIRUSES DENGUE, ZIKA AND CHIKUNGUNYA

Douglas Aparecido Matos<sup>1</sup>

Márcia Ângela Parolini<sup>2</sup>

Wladimir Rodrigues Faustino<sup>3</sup>

Márcio Alexandre Homem Faria Júnior<sup>4</sup>

Tharsus Dias Takeuti<sup>5</sup>

#### RESUMO

As infecções causadas pelos arbovírus são reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema global, uma vez que podem apresentar alta frequência em populações, grande facilidade de dispersão e necessidade de controle. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura científica apontando os achados clínicos e laboratoriais das principais arboviroses que ocorrem no Brasil (DEN, ZIK e CHIK) através de um enfoque hematológico. Para a realização da revisão bibliográfica narrativa foram realizadas pesquisas nas plataformas indexadoras online Pubmed, Scielo, Lilacs, Bireme e Google Acadêmico. Foram selecionados artigos publicados no período compreendido entre os anos de 2010 a 2019, sem exclusão de idiomas. Através dos resultados encontrados, foi possível demonstrar quais são as principais alterações hematológicas encontradas em cada uma das arboviroses, no entanto, muita discrepância ainda ocorre entre estudos. Algumas doenças ainda necessitam da realização de mais pesquisas e estudos para melhor compreensão.

**Palavras-chave:** Arboviroses, Dengue, Zika, Chikungunya, Hematologia.

#### ABSTRACT

Infections caused by arboviruses are recognized by the World Health Organization (WHO) as a global problem, since they can present high frequency in populations, great ease of dispersion and the need for control. The aim of the present study was to review the scientific literature pointing out the clinical and laboratory findings of the main arboviruses that occur in Brazil (DEN, ZIK and CHIK) through an haematological approach. To carry out the narrative bibliographic review, searches were carried out on the online indexing platforms Pubmed, Scielo, Lilacs, Bireme and Google Scholar. Papers published in the period from 2010 to 2019 were selected, without excluding languages criteria. Through the results found, it was possible to demonstrate what are the main hematological changes found in each of the

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Bacharelado em Enfermagem; Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT; e-mail: douglas\_matos16@hotmail.com

<sup>2</sup> Especialista; Bacharel em Biomedicina ; Professora da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT; e-mail: marcia.parolini@hotmail.com

<sup>3</sup> Mestre; Enfermeiro; Professor da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT; e-mail: faustino\_cfn@yahoo.com.br

<sup>4</sup> Doutor; Cirurgião Dentista; Professor da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT; e-mail: homem.marcio@gmail.com

<sup>5</sup> Doutor. Biomédico; Professor da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT; e-mail: tharsus.bio@hotmail.com

arboviruses, however, a lot of discrepancy still occurs between studies. Some diseases still require further research and studies for better understanding.

**Keywords:** Arboviruses, Dengue, Zika, Chikungunya, Haematology.

## INTRODUÇÃO

Doenças virais que são propagadas por artrópodes, são conhecidas pela denominação de arbovirose. Isso ocorre pelos vírus terem um ciclo de replicação em insetos, sendo que são das 545 espécies conhecidas, 150 são capazes de causar doenças nos seres humanos. Arbovírus que podem causar patologias em humanos e outros animais homeotermos são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

As infecções causadas pelos arbovírus são reconhecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um problema global devido a sua facilidade de dispersão e necessidade de controle (MANIERO et al., 2016). No Brasil são consideradas como um grande problema de saúde pública e, devido os sintomas clínicos serem parecidos ocorre uma dificuldade de diagnósticos diferenciais (CARVALHO et al., 2019).

De acordo com o Relatório Epidemiológico do Ministério da Saúde, em 2017, 88 indivíduos haviam morrido de dengue e 99 de febre Chikungunya no Brasil até setembro, sendo a segunda com maior incidência na região Nordeste. Em relação à febre Zika, 6.679 casos foram registrados em 2017 (VIANA et al., 2018).

Atualmente, as arboviroses de maior importância no Brasil, circulam pelo país em regiões endêmicas são a Dengue (DEN) e a Zika (ZIK) do gênero *Flavivirus* e a Chikungunya (CHIK) do gênero *Alphavirus* (CAMPOS et al., 2018).

O diagnóstico laboratorial, indisponível para a maioria dos pacientes, necessita de um tempo de processamento longo, que não ajuda no tratamento clínico, mas sendo importante para dados epidemiológicos onde a caracterização de áreas endêmicas das arboviroses e a correlação com morbidades e clínicas auxiliam no diagnóstico diferencial das doenças (VEGA et al., 2019).

Tendo em vista o grande problema de saúde pública que as arboviroses apresentam, este artigo tem como objetivo revisar a literatura apontando os achados clínicos e laboratoriais, com enfoque hematológico, das principais arboviroses que impactam o Brasil (DEN, ZIK e CHIK).

## DELINEAMENTO

As informações foram organizadas e descritas em forma de texto para entendimento da revisão.

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados indexadoras eletrônicas:

- PUBMED/MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online ([ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/));
- SciELO – Scientific Electronic Library Online ([scielo.org](http://scielo.org));
- LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde ([lilacs.bvsalud.org](http://lilacs.bvsalud.org));
- BIREME – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde; ([www.bireme.br](http://www.bireme.br));
- Google Acadêmico – ([scholar.google.com.br](http://scholar.google.com.br)).

Foi realizada uma busca por artigos publicados entre janeiro de 2010 a dezembro de 2019, utilizando as seguintes palavras-chave: “arboviroses”, “dengue”, “zika” e

“chikungunya”. Todas essas palavras-chave foram usadas em todos os bancos de dados mencionados anteriormente. Não foram estabelecidos critérios de seleção relacionados a idiomas e desenhos de estudo. Inicialmente, todos os títulos dos artigos obtidos através das buscas foram analisados para eliminar publicações irrelevantes, estudos envolvendo animais e estudos *in vitro*. Todos os resumos das publicações selecionadas pelos títulos na primeira fase foram então analisados e apenas os artigos que se adequaram ao objetivo proposto pelo estudo foram lidos em texto completo.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### ASPECTOS GERAIS DOS VETORES

A maioria das arboviroses são transmitidas por mosquitos hematófagos, sendo os mais importantes os culicídeos principalmente dos gêneros *Culex e Aedes* (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017).

Os principais vetores que podem transmitir a DEN, ZIK e CHIK, são os do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* os principais disseminadores dessas arboviroses devido as condições ambientais onde são encontradas as doenças (ROTH et al., 2014). Mosquitos do gênero *Aedes*, são o alvo no controle de vetores, quando se trata em medidas de prevenção das arboviroses, mesmo sendo um parâmetro de difícil sucesso, visto que, o para seu controle existem algumas exigências quanto a infraestrutura das cidades, que podem ser correlacionadas com coleta de lixo, intermitência no abastecimento de água entre outros (ZARA et al., 2016).

A fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, por ser hematófaga é considerada o principal vetor do vírus dengue (DENV), isso incluindo seus quatro sorotipos que podem ser encontrados no Brasil, além de apresentar elevada competência vetorial para transmitir os arbovírus ZIKV e CHIKV. Os criadouros do mosquito são preferencialmente nas áreas urbanas, devido sua necessidade de hematofagia, fazendo com que ocorra uma disposição por interiores de residência para sua reprodução em recipientes com água limpa e parada (LIMA-CAMARA; URBINATTI; CHIARAVALLI-NETO, 2016; SALLAM et al., 2019).

### ASPECTOS GERAIS, FISIOPATOLOGIA E ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA DENGUE

A dengue é uma doença viral causada por um RNA vírus do gênero *Flavivírus*, da família *Flaviviridae* que pode ser transmitida através da picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, sendo quatro sorotipos que podem causar a doença (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4). Alguns casos de transmissão por exposição a material biológico contaminado (sangue) e até por ato sexual já foram relatados (PUSTIGLIONE, 2016).

A partir de 2014, no Brasil, foi adotado o critério de classificação da dengue da Organização Mundial de Saúde (OMS), que trata a dengue como uma doença única, sistêmica e dinâmica, que pode evoluir para a cura ou para complicações que exigem intervenções, ou para óbito. Tendo em vista essas considerações nas normas atuais a doença pode ser classificada como dengue, dengue com sinais de alarme e dengue grave (BRASIL, 2014).

A infecção causada pelo DENV, pode ser assintomática, ou sintomática. Quando ocorrem manifestações sintomáticas, podem ser incluídos sintomas clínicos sistêmicos, com vários tipos de manifestações que podem evoluir até mesmo para óbito. As ocorrências de sintomas podem ser classificadas em três fases denominadas, fase febril, crítica e de recuperação, onde a fase crítica é o momento que o paciente pode desenvolver as manifestações da dengue com sinais de alarme, grave e até mesmo choque (BRASIL, 2016).

Após a picada do mosquito ocorre a inoculação do vírus na corrente sanguínea, uma vez inoculado os vírus irão migrar até os linfonodos locais com o intuito de ocasionar a sua disseminação para células musculares estriadas, lisas e para os fibroblastos. Com isso ocorre infecção de todo o organismo (SAITO et al., 2017).

A distribuição do agente causador pelo organismo ocorre através do plasma sanguíneo e/ou no interior dos monócitos e macrófagos. Estes macrófagos infectados liberam tromboplastina e proteases ativadoras do complemento, sendo estas enzimas responsáveis pela lise celular. Em casos graves de dengue o TNF- ( $\alpha$ ) (Fator de necrose tumoral-alfa) encontra-se aumentado. Esta enzima possui preferência por células inflamatórias e endoteliais, caracterizando assim a trombocitopenia evidenciada em pacientes com dengue, alteração que ocorre devido o consumo ocasionado pela interleucina (IL) 8 estimulando a liberação de histamina pelos basófilos e conseqüentemente o aumento da permeabilidade vascular (OLIVEIRA et al., 2017; ROJAS et al., 2017).

A infecção pelo vírus DENV causa diversas alterações a nível sistêmico, no contexto laboratorial podemos identificar a leucopenia, a trombocitopenia, ou seja, diminuição de plaquetas circulantes nos vasos sanguíneos, há relatos ainda de casos de anemia associadas às manifestações da dengue hemorrágica. Em números a leucopenia se caracteriza pela contagem total de leucócitos 3700 células / mm<sup>3</sup> (OLIVEIRA; ARAÚJO; CAVALCANTI, 2018; PAIXÃO; TEIXEIRA; RODRIGUES, 2018).

Em resumo a dengue é uma doença caracterizada hematologicamente por trombocitopenia e leucopenia. A neutropenia é vista em alguns casos isolados, entende-se que os neutrófilos estão presentes no início de uma infecção, pois são eles os responsáveis por desencadear a reação imunológica. Um indivíduo com neutropenia grave irá apresentar valores inferiores a  $0,5 \times 10^9$  / L, os estudos sobre neutropenia são escassos, portanto sua relevância clínica é incerta (THEIN et al., 2014).

## ASPECTOS GERAIS, FISIOPATOLOGIA E ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA ZIKA

É uma arbovirose ocasionada pelo arbovírus ZIKV (ZIKV), vírus este pertencente à família *Flaviridae*, no contexto histórico foi encontrado pela primeira vez em 1947 na floresta de Zika na Uganda, proveniente de um macaco. Em humanos foram registrados os primeiros casos em 1953 na Nigéria, no Brasil foi detectado pela primeira vez em 2015 (MARTINS et al., 2018)

Geneticamente o vírus se apresenta como uma molécula de fita simples de RNA, sua transmissão ocorre através da inoculação do vírus através da picada do mosquito *Aedes*, já foi detectado ocasionalmente em outros mosquitos, como *Anopheles Coustani*, *Culex Perfuscus* e *Mansonia Uniformis*, há relatos de transmissão via sexual e leite materno (KOSTYUCHENKO et al., 2016; MARTINS et al., 2018; SONG et al., 2017).

Vem apresentando grande repercussão global devido a associação da infecção com casos de microcefalia e a síndrome de Guillian Barré. Vários estudos vêm mostrando a relação entre anti-ZIKV IgM ou IgG em pacientes portadores da síndrome (CAO-LORMEAU et al., 2016; KINDHAUSER et al., 2016; SONG et al., 2017) Clinicamente o indivíduo acometido pelo ZIKV apresenta sinais e sintomas de uma doença febril aguda, surgimento de exantema maculopapular, os achados laboratoriais podem demonstrar leucopenia e trombocitopenia discretas (PINTO JUNIOR et al., 2015; ZAMMARCHI et al., 2015).

Após a picada do mosquito ocorre a inoculação do vírus ZIKV na corrente sanguínea, estes vírus irão parasitar os monócitos afim de se disseminar por todo o organismo. Formas de infecção via sexual e hemotransfusões são vias em estudo até o momento (PINTO JUNIOR et al., 2015).

O vírus ZIKV infecta as células do córtex neuronal de embriões humanos, células progenitoras induzindo apoptose celular, principalmente em neurônios jovens. Devido a susceptibilidade dos mesmos, contudo a indícios de lesões em neurônios adultos. Análise feita em um feto de 13 semanas, histopatológica demonstrou calcificações filamentosas granulares, propagado astrogliose e infiltrados geradores de células T perivasculares. Estudos de identificação de material antigênico de natureza bacteriana revelou reações intracitoplasmáticas granulares nas células neuronais partidas, semelhantes à de uma pessoa adulta contaminada pelo ZIKV, Polinésia Francesa 2013 (GOODFELLOW et al., 2016).

A alienação vertical intrauterina leva à infecção congênita e causa microcefalia e síndrome congênita do ZIKV (CAROD-ARTAL, 2018). As células são responsáveis por povoar o sistema nervoso central em desenvolvimento com neurônios e glia. Essa disfunção progenitor neural pode levar a defeitos congênitos graves: lissencefalia, microcefalia e déficits cognitivos (DEL CARPIO-ORANTES, 2016; GOODFELLOW et al., 2016).

As alterações laboratoriais na Zika são imprecisas, o hemograma não demonstra alterações em sua grande maioria (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015).

Leucopenia, linfocitose e plaquetopenia são achados possíveis, porém incomuns e inespecíficos. O diagnóstico definitivo é realizado por meio de verificações genéticas disponíveis apenas em alguns centros de referência, caso da reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) (DE JESUS et al., 2018; FANTINATO et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017; PINTO JUNIOR et al., 2015).

## ASPECTOS GERAIS, FISIOPATOLOGIA E ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DA CHIKUNGUNYA

O vírus Chikungunya (CHIKV) é um Alphavirus pertencente à família *Togaviridae*, foi encontrado pela primeira vez em 1953 durante um surto ocorrido na Tanzânia. Sua transmissão ocorre através da picada dos mosquitos *Aede aegypti* e *Aedes albopictus* infectados. Possui um período de incubação em seres humano de em média, 3 a 7 dias, podendo variar de 1 a 12 dias (AZEVEDO; ALVES, 2017; SILVA et al., 2018).

Sua apresentação clínica ocorre de três maneiras: fase aguda ou febril, fase subaguda e fase crônica, contudo a sua mortalidade é baixa. A fase aguda: caracterizada por febre alta, cefaleia, dor retro orbital, mialgia e em alguns casos conjuntivite, apresenta duração média de sete dias. Fase subaguda: ocorre o desaparecimento da febre e demais sintomas, persistindo a artralgia esta fase tem duração até três meses, devido as intensas dores nas articulações o paciente apresenta considerável incapacidade de realizar tarefas de seu cotidiano. Fase crônica: esta é a etapa onde permanece a artralgia com dores persistentes, além de edema considerável nas articulações com duração de três anos, causa incapacitação do paciente (AZEVEDO; ALVES, 2017; CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016).

Seu diagnóstico ocorre de maneira laboratorial sendo realizado por meio da detecção viral através da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), contudo este é um método não disponível em todos os estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2016; MANIERO et al., 2016).

Pouco se conhece atualmente sobre os reais mecanismos de ação fisiopatológicos da Chikungunya, a doença é dividida em fases, a fase aguda consiste no ponto de viremia, ou seja, onde se desencadeiam e elevam as citocinas pró-inflamatórias (alfa-interferon e interleucinas: IL-6, IL 1Ra, IL-12, IL-15, IP-10 e MCP1-quimiocinas) este período tem uma curta duração em torno de 4 dias, passado este período ocorre uma baixa na viremia e melhora significativa do quadro viral. Inicia-se então o período de convalescença (5 a 14 dias), aqui os pacientes não possuem carga viral detectável, e sua grande maioria evoluem para a fase crônica da doença (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016).

As dores musculo esqueléticas ocasionadas na doença não estão totalmente esclarecidas, acredita-se que seja devido ao escape precoce viral do interior dos monócitos e agrupamento no interior dos macrófagos sinoviais (SHARMA; JAIN, 2018)

O diagnóstico da febre Chikungunya se dá por alterações clínicas epidemiológicas, devido à escassez de alterações laboratoriais significativas. Os principais achados são leucopenia, VHS (velocidade de hemossedimentação) elevados, raramente trombocitopenia, a PCR (proteína C reativa) pode estar aumentada durante a fase aguda.

Durante a fase a aguda os principais achados são: Trombocitopenia moderada – geralmente acima de 1000.000/mm<sup>3</sup>; Leucopenia – geralmente menor que 5.000 células; Linfopenia – menor que 1.000 células, neutropenia, alterações hepáticas, PCR, VHS aumentados e elevação da creatina quinase (CK) (BRASIL, 2014; FERREIRA, 2016; MARQUES et al., 2017; QUINTANILLA; BARRUETOS, 2015).

## DISCUSSÃO

### DENGUE

A dengue consiste em uma doença viral aguda, transmitida através da picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*, de acordo com Pustiglione, 2016 o vírus se divide em quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4).

As principais alterações hematológicas encontradas segundo Ferede et al. (2018) e Thein et al. (2014) são: leucopenia e trombocitopenia. Em um estudo realizado por Oliveira et al. (2012), com 1269 hemogramas apresentou que as alterações predominantes foram: leucopenia, linfopenia, monocitose e plaquetopenia. Patel et al., (2016) realizou um estudo em um Hospital Civil Shri Vinoba Bhave durante o período de julho de 2014 a outubro de 2014, para o estudo foram investigados 260 pacientes, e as principais alterações encontradas foram: trombocitopenia seguida de leucopenia. Em nosso trabalho, fica claro, de acordo com as descrições dos trabalhos revistos, que os indicativos hematológicos que podem auxiliar no diagnóstico de Dengue são a trombocitopenia e a leucopenia, claro que estando associados com os sintomas clínicos apresentados pela doença.

O principal achado diferencial encontrado foi a neutropenia, em um estudo realizado por Thein et al. (2014), em Cingapura, com uma análise de Coorte retrospectiva com 1.921 pacientes com diagnóstico de Dengue, 11,8% dos pacientes apresentaram neutropenia severa, porém como não foram encontrados outros trabalhos, nos anos pesquisados, com o estudos sobre a neutropenia cursando com a dengue, nosso estudo não incluiria esse achado hematológico como um possível indicador de dengue na interpretação do hemograma.

De acordo com os artigos analisados, a trombocitopenia e a leucopenia como seriam os principais indicadores hematológicos para dengue, sendo que a neutropenia necessita de mais estudos para que possa ser um parâmetro viável.

### ZIKA

As alterações hematológicas encontradas na Zika ainda são imprecisas. Pinto Júnior et al., (2015), Del carpio-orantes, (2016) e Fantinato et al., (2016), demonstram leucopenia e plaquetopenia isoladas, porém sem valor significativo para diagnóstico. Durante nossa análise verificou-se a baixa existência de estudos que demonstrem alterações hematológicas diferenciadas.

O principal instrumento utilizado até o momento é a análise por meio de RT/PCR, conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI, 2016), contudo este é

um método que não está acessível em todas as localidades brasileiras, além do alto valor financeiro.

Para que se possa estabelecer parâmetros hematológicos que indiquem a Zika, seriam necessários mais estudos que abordem o tema.

## CHIKUNGUNYA

A CHIK é uma doença multi-fasêmica com evolução crônica, suas alterações laboratoriais ainda estão em estudo, porém segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2016), por meio de protocolo, estabeleceu alguns dos principais valores: Leucopenia com linfopenia menor que  $1.000 \text{ cels/mm}^3$  constitui na observação mais frequente, a trombocitopenia inferior a  $100.000 \text{ cels/mm}^3$  é rara.

Em nosso estudo verificou-se a elevação da PCR em pacientes na fase aguda, como verificado no estudo de Silva et al., (2018), durante o surto que ocorreu na cidade de Várzea Grande-MT, onde 10 pacientes dos 20 estudados apresentaram elevação da PCR. Houve também elevação de enzimas hepáticas TGO (transaminase glutâmico oxalacética) e TGP (transaminase glutâmico pirúvica), porém nesse estudo não foram encontrados dados concretos para tal afirmação. Em um trabalho realizado por Souza et al. (2019), não demonstraram alterações hematológicas significantes nos 22 pacientes pesquisados, contudo por ser um estudo de baixa prevalência não se pode levar em consideração ou como fator determinante.

Conforme evidenciado em nosso estudo e em outros estudos como o de Cardona-ospina et al., (2015), Marques et al., (2017) e Quintanilla; Barruetos, (2015) apresentam como o principal meio de diagnóstico o método RT-PCR e o método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

## CONCLUSÕES

As arboviroses constituem um sério problema de saúde pública, onde demandam intensas mobilizações para preveni-las, evitando o acometimento da população. Nosso estudo buscou demonstrar através da literatura quais são as principais alterações hematológicas encontradas em cada uma, tentando auxiliar e melhorar o diagnóstico, porém ainda ocorrem discrepâncias entre estudos, e as doenças ainda são pouco estudadas na parte hematológica, que exigem mais pesquisas e estudos para melhor compreensão.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO, J. DE; ALVES, P. D. A. S. Análise Dos Aspectos Clínicos E Manejo Da Infecção Pelo Vírus Chikungunya. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 12, n. 3, p. 53–58, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue: monitoramento até a Semana Epidemiológica (SE) 29 de 2014. *Boletim Epidemiológico*. v. 45, n. 17, p. 1–6, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Dengue diagnóstico e manejo clínico adulto e criança, 2016. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue\\_diagnostico\\_manejo\\_adulto\\_crianca\\_3ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_adulto_crianca_3ed.pdf)> Acessado em agosto de 2018.

CAMPOS, J. M. et al. Arboviroses de importância epidemiológica no Brasil Main arboviruses

- of epidemiological importance in Brazil. **Revista de Ciências da Saúde Básica e Aplicada**, v. 1, n. 1, p. 36–48, 2018.
- CAO-LORMEAU, V. M. et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1531–1539, 2016.
- CARDONA-OSPINA, J. A. et al. Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 109, n. 12, p. 793–802, 2015.
- CAROD-ARTAL, F. J. Autonomic dysfunction: a novel neurological phenotype associated with Zika virus infection? **Clinical Autonomic Research**, v. 28, n. 2, p. 161–163, 2018.
- CARVALHO, F. R. et al. Simultaneous Circulation of Arboviruses and Other Congenital Infections in Pregnant Women in Rio De Janeiro, Brazil. **Acta tropica**, 2019.
- CASTRO, A. P. C. R. DE; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. DOS S. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Revista Dor**, v. 17, n. 4, p. 299–302, 2016.
- DE JESUS, U. H. et al. Microcefalia Acometida Por Infecção Congênita Pelo Zika Vírus. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. edesp, p. 577–583, 2018.
- DEL CARPIO-ORANTES, L. Zika, ¿virus neurotrópico? **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 54, n. 4, p. 540–3, 2016.
- DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. VON. Arboviroses emergentes no Brasil : desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 30, p. 10–15, 2017.
- FANTINATO, F. F. S. T. et al. Description of the first cases of Zika virus fever investigated in municipalities of the Brazilian Northeastern Region, 2015. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 25, n. 4, p. 683–690, 2016.
- FEREDE, G. et al. A study of clinical, hematological, and biochemical profiles of patients with dengue viral infections in Northwest Ethiopia: Implications for patient management. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 616, p. 1–6, 2018.
- FERREIRA, J. D. **Febre Chikungunya No Brasil: Uma Revisão De Seus Aspectos Patogênicos E Epidemiológicos**. 2016. Monografia (Bacharelado) Curso de Biomedicina, Faculdade São Lucas, Porto Velho. Disponível em:  
<<http://repositorio.saolucas.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1733/Jorge%20Dias%20Ferreira%20-%20Febre%20chikungunya%20no%20Brasil%20-%20uma%20revis%3a3o%20de%20seus%20aspectos%20patog%3aanicos%20e%20epidemiol%3b3gicos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> acessado em outubro de 2019.
- GOODFELLOW, F. T. et al. Zika virus induced mortality and microcephaly in chicken embryos. **Stem Cells and Development**, v. 25, n. 22, p. 1691–1697, 2016.
- KINDHAUSER, M. K. et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bull World Health Organ**, v. 94, p. 675–686, 2016.
- KOSTYUCHENKO, V. A. et al. Structure of the thermally stable Zika virus. **Nature**, v. 533, n. 7603, p. 425–428, 2016.
- LIMA-CAMARA, T. N.; URBINATTI, P. R.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Encontro de *Aedes aegypti* em criadouro natural de área urbana, São Paulo, SP, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 0, 2016.

- LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55–64, 2014.
- LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V. DOS; VIEIRA, R. DE M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 785–788, 2015.
- MANIERO, V. C. et al. Dengue, Chikungunya E Zika Vírus No Brasil: Situação Epidemiológica, Aspectos Clínicos E Medidas Preventivas. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 1, p. 118–145, 2016.
- MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 – Diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. S 2, p. 421–437, 2017.
- MARTINS, R. S. et al. Descrição dos casos de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV no estado de São Paulo, no período 2015 a 2017. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 27, n. 3, p. e2017382, 2018.
- OLIVEIRA, L. F. R. J. DE et al. Avaliação da expressão de marcadores imunológicos na febre hemorrágica da dengue. **Rev Pesq Saúde**, v. 18, n. 2, p. 76–80, 2017.
- OLIVEIRA, R. DE M. A. B.; ARAÚJO, F. M. DE C.; CAVALCANTI, L. P. DE G. Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001–2012. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 27, n. 1, p. e201704414, 2018.
- PAIXÃO, E. S.; TEIXEIRA, M. G.; RODRIGUES, L. C. Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and reemerging arboviral diseases. **BMJ Global Health**, v. 3, 2018.
- PATEL, K.; PATEL, D.; DAS, V. K. Hematological Parameters and Its Utility in Dengue Fever: A Prospective Study. **International Journal of Science and Research (IJSR) ISSN**, v. 5, n. 4, p. 1077–1079, 2016.
- PINTO JUNIOR, V. L. et al. Vírus Zika: Revisão para Clínicos. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 760–765, 2015.
- PUSTIGLIONE, M. Medicina do Trabalho e doenças emergentes, reemergentes e negligenciadas: a conduta no caso das febres da dengue, do Chikungunya e do Zika vírus Occupational Medicine and emerging, reemerging and neglected diseases: the conduct in the case of dengue, Chik. **Rev Bras Med Trab**, v. 14, n. 1, p. 1–12, 2016.
- QUINTANILLA, S. D.; BARRUETOS, E. Fiebre chikungunya. **Acta Pediátrica Hondureña**, v. 5, n. 1, p. 371–377, 2015.
- ROJAS, J. A. et al. Thromboelastographyguided Transfusion Therapy in a Pregnant Patient With Hemorrhagic Dengue Fever Hospitalized in Icu. Case Report. **Case reports**, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2017.
- ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections null An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012null2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 41, p. 1–8, 2014.
- SAITO, C. K. et al. Sorologia E Avaliação Clínica : Correlação No Diagnóstico Da Dengue Sorology and Clinical Evaluation : Correlation in the Diagnosis of Dengue Sorología Y Evaluación Clínica : Correlación En El Diagnóstico Del Dengue. v. 11, n. 1, p. 72–77, 2017.
- SALLAM, M. F. et al. Factors Affecting Short-Range Host-Seeking for the Yellow Fever Mosquito (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology**, n. X, p. 1–8, 2019.

SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia. **Guia de Manejo da Infecção pelo Zika Virus**. São Paulo, 2016.

SHARMA, S. K.; JAIN, S. Chikungunya: A rheumatologist's perspective. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 3, p. 584–601, 2018.

SILVA, N. M. DA et al. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 27, n. 3, p. e2017127, 2018.

SONG, B. H. et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 308, p. 50–64, 2017.

SOUZA, M. F. et al. Resposta Clínica Aos Diferentes Esquemas Terapêuticos E De Suporte No Tratamento Da Chikungunya Em Feira De Santana. XXII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA, 22., 2018. Feira de Santana, BA. 2018.

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

VEGA, F. L. R. et al. Emergence of chikungunya and Zika in a municipality endemic to dengue, Santa Luzia, MG, Brazil, 2015-2017. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 52, p. 1–9, 2019.

VIANA, L. R. DE C. et al. Reemerging arboviruses: clinical-epidemiological profile of hospitalized elderly patients. **Revista da Escola de Enfermagem da U S P**, v. 52, p. e03403, 2018.

ZAMMARCHI, L. et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 63, p. 32–35, 2015.

ZARA, A. L. S. A. et al. Estratégias de controle do Aedes aegypti: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 1–2, 2016.