



## Arboviroses de importância epidemiológica no Brasil

*Main arboviruses of epidemiological importance in Brazil*

Jonatan M. Campos<sup>1</sup>, Dulcilene M. de Oliveira<sup>1</sup>, Eliene J. de A. Freitas<sup>2</sup>, Americo C. Neto<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever as principais arboviroses de importância epidemiológica no Brasil, enfatizando seu impacto sobre a saúde pública no país, suas manifestações clínicas e os avanços nas pesquisas para o desenvolvimento de vacinas contra essas doenças.

**Métodos:** Trata-se de um estudo de revisão narrativa sobre a literatura. **Síntese dos**

**dados:** No Brasil, os arbovírus de maior circulação com importância epidemiológica na atualidade são Dengue, Zika e Chikungunya. Os arbovírus compreendem um conjunto de vírus que se replicam em artrópodes e podem ser transmitidos à hospedeiros vertebrados. A primeira grande epidemia por Dengue no Brasil foi relatada em 1845 no estado do Rio de Janeiro. Entre os anos de 1981 a 2006, o número de casos de Dengue se espalhou pelo país chegando a um total de 4.243.049 casos notificados. Nos últimos 3 anos (2015 - 2017), o Brasil sofreu com grandes epidemias de Dengue e com a emergência de arboviroses como a febre Chikungunya e febre Zika. No ano de 2015 houve uma explosão de casos de Chikungunya (38.499 casos notificados) e Zika (214.418 casos notificados) no país. A cocirculação de arbovírus no Brasil tem dificultado o diagnóstico clínico, resultando no aumento de casos de complicações como síndromes febris neurológicas, hemorragias e doenças autoimunes. **Conclusões:** A associação de políticas públicas de prevenção e controle de vetores com os avanços no desenvolvimento de vacinas capazes de prevenir a população contra essas doenças, pode ser a solução para o controle e a diminuição de casos de arboviroses no Brasil e no mundo.

**Palavras-chave:** arbovirose, Dengue, Zika, Chikungunya

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Barbacena – FAME, da Fundação José Bonifácio Lafayette de Andrada; <sup>2</sup> Secretaria Municipal de Saúde de São João Del Rei, Minas Gerais, Brasil; <sup>3</sup> Departamento de Medicina, Universidade Federal de São João Del Rei, Minas Gerais, Brasil. **Endereço para correspondência:** Jonatan M. Campos. Praça Presidente Antônio Carlos, número 8, Bairro São Sebastião, Barbacena – MG. CEP: 36202-336, Barbacena, Brasil. [camposjmarques@gmail.com](mailto:camposjmarques@gmail.com)

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the main arboviruses of epidemiological importance in Brazil, emphasizing their impact on public health in the country, clinical manifestations and the advances in research for the development of vaccines against these diseases. **Methods:** It is a study of narrative review on the literature. **Synthesis of data:** Currently in Brazil, the highest circulating arboviruses with epidemiological importance are Dengue, Zika and Chikungunya. The arboviruses comprise a set of viruses that replicate in arthropods and can be transmitted to the vertebrate hosts. The first major epidemic of Dengue in Brazil was reported in 1845 in the state of Rio de Janeiro. Between 1981 and 2006, the number of cases of Dengue has spread to other states of the country reaching 4,243,049 reported cases. In the last 3 years (2015-2017), Brazil suffered from large epidemics of Dengue fever and the emergence of arboviruses such as Chikungunya fever and Zika fever. In the year 2015 there was an explosion of cases of Chikungunya (38,499 reported cases) and Zika (214,418 reported cases) in the country. The arbovirus cocirculation in Brazil has made clinical diagnosis difficult, resulting in increased cases of neurological febrile syndromes, haemorrhages and autoimmune diseases. **Conclusion:** The association of public policies of prevention and vector control with the advances in the development of vaccines capable of preventing the population against these diseases, can be the solution for the control and the reduction of cases of arboviruses in Brazil and in the world.

**Key words:** arboviruses, Dengue fever, Zika fever, Chikungunya fever

## INTRODUÇÃO

As arboviroses são doenças transmitidas a hospedeiros vertebrados por intermédio de vetores artrópodes<sup>1,2</sup>. As fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes* spp são os vetores responsáveis pela disseminação das principais arboviroses de importância para a saúde pública no mundo, causando doenças como Dengue, Zika e Chikungunya<sup>2,3,4</sup>. Os agentes etiológicos das arboviroses são os arbovírus

(*arthropod-borne virus*), um conjunto de vírus que possuem a capacidade de se replicar em insetos artrópodes, podendo ser transmitidos a hospedeiros vertebrados<sup>5,6</sup>.

No Brasil, atualmente os arbovírus de maior circulação e importância epidemiológica pertencem aos gêneros *Flavivirus* (Dengue, Zika) e *Alphavirus* (Chikungunya)<sup>6,7</sup>. Os vírus do gênero *Flavivirus* e *Alphavirus*

apresentam um genoma de RNA fita simples positiva (+ssRNA) e exibem alta plasticidade genética<sup>9</sup>. Durante o ano de 1845 foi reportada a primeira grande epidemia de Dengue no Brasil, iniciada no estado do Rio de Janeiro, seguida por epidemias relatadas em outros estados entre os anos de 1851 a 1923<sup>7,10</sup>. Após uma grande campanha para a eliminação do vetor *Aedes aegypti*, o Brasil se manteve livre de epidemias causadas por esse vetor até o ano de 1976<sup>7</sup>. Contudo, no ano de 1981 no estado de Roraima ocorreu uma nova reemergência de Dengue, onde foi possível, pela primeira vez no país, identificar através de análises laboratoriais os sorotipos circulantes na região (Dengue vírus-1 e Dengue vírus-4)<sup>11</sup>. Atualmente são descritos na literatura 4 sorotipos do vírus da Dengue (Dengue vírus -1, 2, 3 e 4)<sup>12</sup>.

Entre os anos de 1981 a 2006, o número de casos de Dengue se espalhou pelos estados do Brasil chegando a um total de 4.243.049 notificados, com 5.817 casos de dengue hemorrágica e 338 casos de morte<sup>13</sup>. Nos últimos 3 anos (2015 - 2017) o Brasil sofreu com grandes epidemias de Dengue e com a emergência de arboviroses como a febre Chikungunya e febre Zika<sup>13,14</sup>. Em 2015 foram notificados 1.688.688 casos suspeitos de Dengue no país até a semana

epidemiológica nº 52, e em 2016 foram registrados um total de 1.465.847 casos suspeitos de dengue até a semana nº 52<sup>16</sup>. No ano de 2017 até a semana epidemiológica nº46 foram notificados um total de 241.218 casos suspeitos de dengue, representando uma diminuição no número total de notificações de mais de 85% em relação ao ano de 2016 e uma diminuição de 83% em relação ao ano de 2015 (Figura 1A). As grandes campanhas de combate aos mosquitos do gênero *Aedes* spp juntamente com a conscientização da população estão contribuindo para melhorar o quadro epidemiológico de Dengue no Brasil. Além da diminuição do número de notificações, os casos de Dengue grave e óbitos também diminuíram progressivamente em relação aos anos de 2015 e 2016, passando de um total de 1.681 óbitos nos últimos dois anos para 125 óbitos confirmados até a semana epidemiológica nº 46 de 2017<sup>15,16</sup>.

Outra arbovirose de importância para a saúde pública é a febre Chikungunya, uma vez que esta doença também é transmitida por fêmeas de mosquitos *Aedes* spp<sup>2</sup>. O vírus da Chikungunya foi descoberto nos anos de 1953 na região da Tanzânia na África oriental<sup>18</sup>. Atualmente já foram identificados quatro genótipos diferentes desse vírus ao redor do

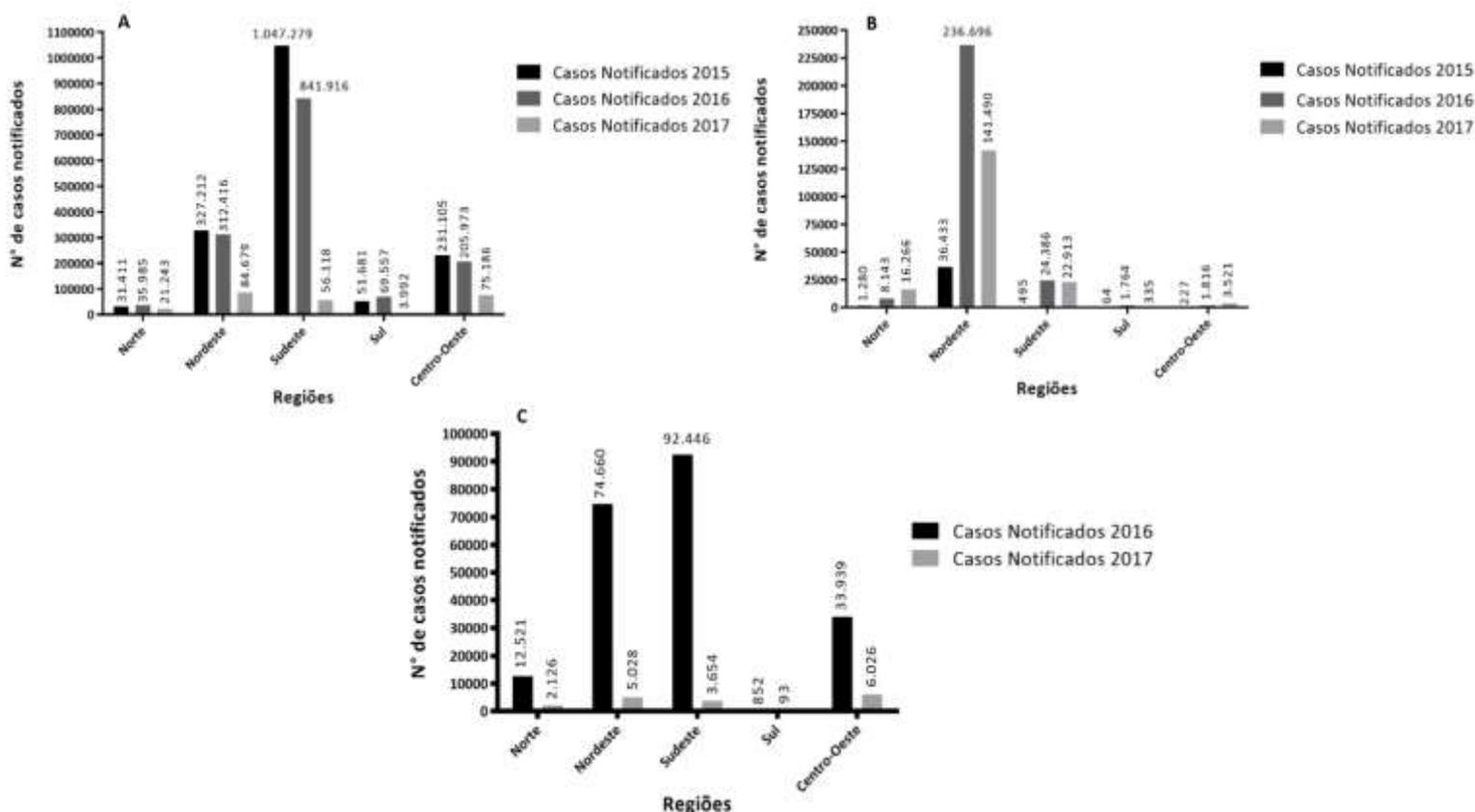
mundo<sup>18,19</sup>. No ano de 2013, o vírus se espalhou pelas Américas até chegar ao Brasil em setembro de 2014, quando surgiram os primeiros relatos de transmissão autóctone no estado do Amapá e, em seguida, no estado da Bahia<sup>21</sup>. Em 2015 houve uma explosão de casos de Chikungunya no Brasil com cerca de 38.499 casos suspeitos, ocorrendo um aumento significativo de mais de 700% no ano de 2016 com um total de 272.805 casos suspeitos notificados<sup>16,17</sup>. Em 2017 até a semana epidemiológica n° 46 foram registrados 184.525 notificações de casos suspeitos<sup>16</sup> (Figura 1B). Durante os anos de 2015 e 2016 foram confirmados 227 óbitos por Chikungunya no Brasil, e até a semana epidemiológica n° 46 de 2017 já foram confirmados 152 óbitos e um total de 117 ainda estão em investigação<sup>16,17</sup>.

O vírus Zika é outro agente etiológico de importância epidemiológica no Brasil e no mundo. Esse arbovírus é transmitido especialmente pelo mosquito da espécie *Aedes aegypti*. No entanto, outras formas de infecção como a transmissão vertical, na qual o vírus pode passar para o feto durante a gravidez, e a transmissão sexual são descritas na literatura<sup>22</sup>. Acredita-se que esse vírus foi identificado pela primeira vez entre os anos de 1892 a 1943 em

fêmeas de macacos *Rhesus* que vivem nas florestas de Uganda no leste do continente Africano<sup>2,22</sup>. Atualmente são descritas duas linhagens do vírus Zika, uma Asiática e outra Africana<sup>22</sup>. Em 1952 foram reportados os primeiros casos de infecção por Zika vírus em humanos e, a partir de então, foram identificados casos no continente Africano, Asiático e em ilhas do Pacífico<sup>23</sup>. No ano de 2007 foi descrita a primeira epidemia por Zika vírus identificada na Micronésia, seguida por uma grande epidemia na Polinésia em 2013<sup>24</sup>. Os primeiros casos autóctones no Brasil foram reportados entre abril e maio de 2015 na cidade de Natal no Rio Grande do Norte<sup>23</sup>. A partir de então, os casos de Zika aumentaram no país chegando a um total de 214.418 casos notificados no ano de 2016, e no ano de 2017 até a semana epidemiológica n° 46 foram notificados 16.927 casos prováveis<sup>16,17</sup> (Figura 1C). Nos últimos três anos (2015-2017) já foram confirmados um total de 13 óbitos pelo vírus Zika no Brasil<sup>16,17</sup>. Além desses óbitos, o vírus Zika esteve associado a uma epidemia de doenças congênitas no país com um total de 3.014 casos confirmados de microcefalia e outras alterações neurológicas durante esse mesmo período<sup>2,25</sup>. Nos países onde existem a cocirculação de arbovírus causadores de Dengue, Zika,

Chikungunya e outras arboviroses o diagnóstico clínico é dificultado, podendo resultar no aumento de casos

de complicações como síndromes febris neurológicas, hemorragias e doenças autoimunes<sup>26,27</sup>.



**Figura 1.** Número de casos notificados de Dengue, Chikungunya e Zika por regiões do Brasil no último triênio 2015-2017. **A** – Número de casos notificados de Dengue nos anos de 2015 a 2017 separados por regiões do Brasil (dados de 2017 obtidos até a semana epidemiológica nº 46). **B** – Número de casos notificados de Chikungunya nos anos de 2015 a 2017 separados por regiões do Brasil (dados de 2017 obtidos até a semana epidemiológica nº 46). **C** – Número de casos notificados de Zika nos anos de 2016 e 2017 separados por regiões do Brasil (Os dados de 2015 não estão disponíveis uma vez que os primeiros casos autóctones foram descobertos em abril de 2015, os dados de 2017 foram obtidos até a semana epidemiológica nº 46).

## APRESENTAÇÕES CLÍNICAS: DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

As manifestações clínicas das arboviroses podem produzir um espectro de sinais e sintomas que, muitas vezes, podem ser semelhantes entre si<sup>28</sup>. Normalmente se apresentam como doenças febris agudas,

acompanhadas de sintomas como cefaleia, mialgia generalizada, náuseas, vômitos e diarreia. Outros sintomas como inapetência, mal-estar geral e fadiga também são relatados em pacientes acometidos<sup>28,29,30</sup>. O exantema pode estar presente e possui características de aparecimento, disseminação e involução com algumas

discretas diferenças entre cada doença. Essas características podem ajudar no diagnóstico clínico diferencial com outras doenças exantemáticas. Sintomas hemorrágicos, neurológicos e articulares também são atribuídos a este grupo de doenças<sup>31</sup>. A febre e demais sintomas possuem intensidades variáveis entre as principais arboviroses emergentes no Brasil, essas informações trazem dados relevantes para a formulação da hipótese de diagnóstico, direcionando o correto manejo clínico e a propedêutica complementar<sup>30</sup>.

## DENGUE

A Dengue pode manifestar-se de forma assintomática ou sintomática, variando num amplo espectro clínico, desde formas oligossintomáticas, quadros graves e até óbito. A Dengue caracteriza-se por possuir três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação<sup>32,33</sup>. Na fase febril a temperatura axilar normalmente é alta, variando entre 39° a 40°C e vem acompanhada de outros sintomas como mialgia generalizada, artralgia, cefaleia e dor retro-orbitária, esses sintomas podem durar de dois a sete dias<sup>28</sup>. Em cerca de 50% dos pacientes acometidos, o exantema pode aparecer, com disseminação crânio caudal,

acometendo faces palmares e plantares, podendo ser pruriginoso ou não<sup>32,33</sup>.

A fase crítica da Dengue caracteriza-se pela defervescência da febre e demais sintomas, normalmente ocorrendo entre o quinto e o sétimo dia da doença. Nessa fase, a observação cuidadosa do paciente é fundamental, pois é nela que podem aparecer os sinais de alarme, o que caracteriza uma nova condição clínica, prenunciando a evolução para as formas graves da doença<sup>32,33</sup>. Os sinais de alarme são decorrentes do aumento da permeabilidade vascular, indicando extravasamento plasmático. Nessa fase, deve-se estar atento a sinais e sintomas como dor abdominal intensa e contínua, vômitos persistentes, hipotensão postural, lipotimia, letargia, irritabilidade, sangramento de mucosas, acúmulo de líquidos como ascite ou derrame pleural e aumento do fígado<sup>28,33</sup>.

Na Dengue grave, sinais e sintomas associados ao choque, sangramentos e a disfunção de órgãos estão presentes<sup>28,33</sup>. Nessa fase, apresenta-se a perda crítica de volume plasmático, a repercussão da insuficiência hemodinâmica prolongada com comprometimento de órgãos e sistemas, além da ativação da resposta inflamatória sistêmica. Ainda na Dengue

grave, podemos encontrar condições clínicas como a miocardite acompanhada por insuficiência cardíaca aguda, pneumonite com derrame pleural e insuficiência respiratória aguda, hepatite e coagulação intravascular disseminada com sangramentos incoercíveis. Sinais e sintomas neurológicos também são comuns nessa fase e se apresentam como convulsões e irritabilidade. É importante ressaltar que o quadro clínico é dinâmico e a equipe assistencial deve estar atenta para o correto manejo clínico da doença, evitando a evolução para a forma grave ou tratar precocemente o enfermo que evolui para as disfunções acima citadas. Após a fase crítica, o paciente passa pela fase de recuperação, onde se normalizam as condições relacionadas ao extravasamento plasmático<sup>28,32</sup>.

## ZIKA

A infecção pelo vírus Zika é, na grande maioria dos casos, assintomática ou oligossintomática, apresentando sintomas leves com resolução espontânea em torno de 2 a 7 dias<sup>34</sup>. Normalmente, os pacientes sintomáticos apresentam febre baixa em torno de 37,5° a 38,5°C, mialgia, cefaleia, astenia, artralgia de mãos e pés, além de conjuntivite não purulenta

que é uma característica clínica importante para o diagnóstico diferencial com Dengue e Chikungunya<sup>34</sup>. Encontra-se ainda o exantema macular ou maculo-papular de predomínio periférico e disseminação centrípeta, normalmente acompanhado de prurido<sup>34,29</sup>. Dentro do espectro de manifestações clínicas da doença ainda são relatados sintomas como úlceras orais, linfonodomegalias, principalmente, da região cervical, edema periarticular, dor abdominal, náuseas e diarreia<sup>29</sup>.

## CHIKUNGUNYA

Assim como a Dengue, os sinais e sintomas da febre Chikungunya são muito semelhantes, apresentando-se como infecção sintomática em aproximadamente 70% dos indivíduos acometidos. Possui espectro clínico que inclui febre de início agudo, cefaleia, náusea, fadiga, mialgia generalizada e exantema<sup>(35)</sup>. Na Chikungunya, a poliartralgia é o sintoma cardinal que a diferencia das demais arboviroses aqui mencionadas, tendo em vista o caráter de dor articular intensa, muitas vezes acompanhada de edema articular<sup>33,34</sup>.

A Chikungunya pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda pode durar até 10 dias. Após a fase aguda, sobrevém a fase

subaguda, que pode durar até três meses. Quando os sintomas persistem além dos três meses, pode-se dizer que a doença atingiu a fase crônica<sup>33,34</sup>. Na fase aguda a febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica e pode desaparecer em lise, porém, contrariamente à Dengue, não significa piora da doença<sup>35</sup>. Em cerca de 50% dos pacientes é observado o exantema macular ou maculo-papular, com predomínio em tronco e membros e acometimento palmar e plantar. O prurido pode estar presente em cerca de 25% dos pacientes. Pode haver linfadenomegalia em cadeias retroauriculares, cervicais e inguinais. Outros sintomas incluem dermatite esfoliativa, manifestações gastrointestinais, úlceras orais e conjuntivite não purulenta<sup>33,34</sup>.

Na evolução da doença, o principal aspecto a ser observado que permite diferenciar a Chikungunya das demais arboviroses é o acometimento articular, descrito em mais de 90% dos indivíduos acometidos na fase aguda<sup>31</sup>. Normalmente, esses sintomas possuem características poliarticulares com simetria bilateral. Acomete frequentemente as grandes articulações de punhos, tornozelos e cotovelos, porém pode ocorrer também nas pequenas articulações e em regiões mais distais<sup>31</sup>. O edema articular pode

vir acompanhado de tenossinovite. A manifestação da doença, em seu aspecto articular, pode ser incapacitante nas suas diferentes fases, impactando significativamente na qualidade de vida dos pacientes acometidos<sup>34,35</sup>.

## VACINAS

Os vírus da Dengue (DENV) e da Zika (ZIKV) possuem um genoma de RNA que codifica uma poliproteína composta por três proteínas estruturais (C, proteína do capsídeo; E, proteína do envelope viral; prM, proteína precursora de membrana) e outras sete proteínas não estruturais. A proteína E, por estar envolvida com a ligação e fusão dos vírus à membrana das células hospedeiras, é responsável por induzir a produção de anticorpos neutralizantes contra seus epítopos e, por isso, é um alvo importante no desenvolvimento de vacinas contra os *Flavivírus*<sup>5</sup>. Alguns estudos determinaram que a infecção secundária por um sorotipo heterólogo é um grande fator de risco para o desenvolvimento da forma grave da Dengue, provavelmente através de um mecanismo conhecido por amplificação dependente de anticorpo (*antibody-dependent enhancement* - ADE). A hipótese ADE propõe que os vírus se utilizam da presença de anticorpos anti-DENV pré-existentes para promover

sua absorção por monócitos e macrófagos, levando a um aumento da carga viral. O principal mecanismo de ação da ADE é a reação cruzada entre anticorpos produzidos contra as proteínas E e prM dos vírus<sup>36</sup>.

Para reduzir o risco de ADE, qualquer candidato vacinal contra DENV precisa ser igualmente eficaz contra seus quatro sorotipos. Em 2015, a primeira vacina licenciada para Dengue (Dengvaxia<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur) foi autorizada para uso em humanos e aprovada em 11 países, entre eles o Brasil. Dengvaxia<sup>®</sup> é uma vacina tetravalente, viva e atenuada, composta pelas proteínas E e prM de cada um dos quatro sorotipos do vírus da Dengue (DENV1-4). A vacina, no entanto, demonstrou baixa eficácia em indivíduos soronegativos, quando comparados aos soropositivos para DENV<sup>37,38</sup>. Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil, tornou pública uma nota informativa recomendando que “a vacina Dengvaxia<sup>®</sup> não seja administrada em indivíduos soronegativos, ou seja, sem exposição prévia ao vírus da dengue”. Outras duas vacinas para Dengue encontram-se hoje na Fase III do ensaio clínico (TV003 e DENVax), ambas tetravalentes, vivas e atenuadas<sup>39,40</sup>.

O surto repentino de Zika no Brasil e em outros países da América do Sul, ocorrido em 2016, alertou as autoridades em saúde pública para a urgência no desenvolvimento de vacinas contra o vírus. No entanto, a resposta imune gerada pelo ZIKV, bem como seus mecanismos de evasão do sistema imune do hospedeiro, ainda são pouco conhecidos e não existe nenhuma vacina disponível contra o ZIKV humano até o momento<sup>41</sup>. Apesar de estudos pré-clínicos terem demonstrado que células T CD8<sup>+</sup> e anticorpos possuem uma função protetora contra a infecção viral<sup>42,43</sup>, a literatura relata que anticorpos específicos de DENV são reativos contra o ZIKV<sup>44</sup>. Deste modo, confirmando a hipótese de que a cocirculação dos vírus DENV e ZIKV aumentam a gravidade da doença em indivíduos infectados, o que torna cada vez mais desafiadora a busca de uma vacina eficaz contra o ZIKV humano<sup>45,46</sup>. Existem hoje três vacinas contra ZIKV em Fase I do ensaio clínico. Duas delas são vacinas de DNA que expressam as proteínas prM e E do vírus; e a outra é uma vacina composta pelo ZIKV inativado<sup>42,47,48</sup>.

Diferente dos vírus DENV e ZIKV, o vírus da Chikungunya (CHIKV) é um arbovírus da família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*. Seu RNA genômico

codifica quatro proteínas não estruturais (nsP1-4) e três proteínas estruturais (C, proteína do capsídeo; E1 e E2, proteínas do envelope viral). As proteínas C, E1 e E2 são alvos contra as principais vacinas contra ZIKV em desenvolvimento. Em 2007, o interesse no desenvolvimento de uma vacina contra o CHIKV foi renovado após o ressurgimento do vírus em 2004 e sua rápida expansão ao longo do Oceano Índico e Sudeste Asiático. Atualmente, existem inúmeros candidatos vacinais na fase pré-clínica de desenvolvimento e três vacinas estão sendo testadas em humanos, nas Fases I e II do ensaio clínico<sup>49</sup>.

## PERSPECTIVAS E O DESAFIO EPIDEMIOLÓGICO NO BRASIL

As arboviroses representam um desafio para a saúde pública no Brasil. As características tropicais do país favorecem a multiplicação de mosquitos vetores do gênero *Aedes* spp facilitando a disseminação rápida dessas doenças e proporcionando a circulação conjunta de arbovírus causadores de Dengue, Chikungunya e Zika. Essas características dificultam o diagnóstico clínico e aumentam as chances de complicações mais severas em alguns pacientes mais susceptíveis. A gravidade dessas arboviroses no Brasil

e no mundo demonstra a importância da vigilância epidemiológica contínua desse vetor, como também o desenvolvimento de novos indicadores de infestação vetorial que reflitam melhor o monitoramento e o controle dos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Durante o ano de 2017, os índices de casos de Dengue, Chikungunya e Zika diminuíram significativamente em comparação aos anos de 2015 e 2016. Essa diminuição se deve ao intenso programa de combate ao mosquito *Aedes aegypti*, a conscientização da população, além da proteção imunológica que os indivíduos adquirem ao serem infectados por alguma dessas doenças em epidemias anteriores. A associação de políticas públicas de prevenção e controle de vetores com o desenvolvimento de vacinas capazes de prevenir a população contra essas doenças, pode ser a solução para o controle e a diminuição de casos de arboviroses no Brasil e no mundo.

## REFERÊNCIAS

1. Karabatsos N. Supplement to international catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. Vol. 27, American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1978. p. 369–440.
2. Weaver SC, Charlier C, Vasilakis N, Lecuit M. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases.

- Annu Rev Med. 2018;69(1):annurev-med-050715 105122.
3. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. Vol. 85, Antiviral Research. 2010. p. 328–45.
  4. Brady OJ, Golding N, Pigott DM, Kraemer MUG, Messina JP, Reiner Jr RC, et al. Global temperature constraints on *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* persistence and competence for dengue virus transmission. *Parasit Vectors* . 2014;7(1):338.
  5. Mukhopadhyay S, Kuhn RJ, Rossmann MG. A structural perspective of the Flavivirus life cycle. Vol. 3, *Nature Reviews Microbiology*. 2005. p. 13–22.
  6. Coffey LL, Forrester N, Tsetsarkin K, Vasilakis N, Weaver SC. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. *Future Microbiol*. 2013;8(2):155–76.
  7. Fares RCG, Souza KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. Vol. 2015, *BioMed Research International*. 2015.
  8. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2014;5(3):55–64.
  9. B, Wang C, Harris E, Canard B. Regulation of Flavivirus RNA synthesis and replication. Vol. 9, *Current Opinion in Virology*. 2014. p. 74–83.
  10. Moraes Figueiredo LT. Dengue in Brazil: Past, present and future perspective. *Dengue Bull*. 2003;27:25–33.
  11. Marzochi KB. Dengue in Brazil--situation, transmission and control--a proposal for ecological control. Vol. 89, *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1994. p. 235–45.
  12. Rico-Hesse R. Microevolution and virulence of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 2003;59:315–41.
  13. Nogueira RMR, de Araújo JMG, Schatzmayr HG. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. Vol. 22, *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2007.
  14. Donalisio MR, Freitas ARR. Chikungunya in Brazil: an emerging challenge. *REV BRAS EPIDEMIOL JAN-MAR*. 2015;18(1):283–5.
  15. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APB Von. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saude Publica*.
  16. Vigilância S De. Boletim epidemiológico N° 39. 2017;48 (Tabela 2):1–13. Disponível em: [http://portalarquivos2.saude.gov.br/imagens/PDF/2017/novembro/28/2017\\_039.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/imagens/PDF/2017/novembro/28/2017_039.pdf)
  17. Vigilância S De. Boletim epidemiológico N° 3. 2017;48(Tabela 2):1–11. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>
  18. Ross RW. The newala epidemic: III. The virus: Isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)*. 1956;54(2):177–91.
  19. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, de Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015;13(1).
  20. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, et al. Genome-Scale Phylogenetic Analyses of Chikungunya Virus Reveal Independent Emergences of Recent

- Epidemics and Various Evolutionary Rates. *J Virol.* 2010;84(13):6497–504.
21. Faria NR, Lourenço J, Marques de Cerqueira E, Maia de Lima M, Carlos Junior Alcantara L. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. *PLoS Curr* . 2016.
22. Abushouk AI, Negida A, Ahmed H. An updated review of Zika virus. Vol. 84, *Journal of Clinical Virology*. 2016. p. 53–8.
23. WHO. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2015;90(45):609–10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552108> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=26552108>
24. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536–43.
25. Vigilância S De. Epidemiológico N° 41. 2017;48:1–10. Available from: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/imagens/pdf/2017/dezembro/12/Boletim-2017-043-final.pdf>
26. Iosifidis S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Vol. 44, *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2014. p. 302–7.
27. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections – An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance.* 2014;19(41).
28. World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Spec Program Res Train Trop Dis* [Internet]. 2009;x, 147. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf)
29. Sudre B, Danielsson N, Rakotoarivony LM, Bortel W Van, Zeller H, Jansa J. Zika virus infection outbreak French Polynesia. *Rapid Risk Assessment* . 2014;(February):1–12.
30. de Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):31.
31. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):337–46.
32. Brasil MDS-. Dengue diagnóstico e manejo clínico criança [Internet]. Vol. 5 edição, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2016. 1-56 p. Available from: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/web\\_dengue\\_crian\\_25\\_01.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/web_dengue_crian_25_01.pdf)
33. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: guías de atención para enfermos en la region de las Américas [Internet]. Dengue: guías de atención para enfermos en la region de las Américas. 2010. 56 p. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=11239&Itemid=270&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=11239&Itemid=270&lang=en)
34. Drotman DP, Mahy BWJ, Arguin P, Beard C Ben, Collins F, Calisher CH, et al. Editor-in-Chief [Internet]. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/pdfs/vol15no9\\_pdf-version.pdf](https://wwwnc.cdc.gov/eid/pdfs/vol15no9_pdf-version.pdf)
35. Santelli ACF e S, Cruz LN da, Livia Carla Vinhal Frutuoso. Manejo Clínico Chikungunya. Ministério da Saúde. 2017;2ª edição:77.
36. Dejnirattisai W, Jumnainsong A, Onsirisakul N, Fitton P, Vasanawathana S, Limpitikul W, et al. Cross-reacting

- antibodies enhance dengue virus infection in humans. *Science* (80- ). 2010;328(5979):745–8.
37. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(13):1195–206.
38. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teysou R, Lang J. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011;29(42):7229–41.
39. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, Lopez L, Jimenez A, Haller AA, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naive healthy adults in Colombia: A randomised, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):830–8.
40. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naive adults. *J Infect Dis*. 2015;212(5):702–10.
41. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med* . 2016;374(7):601–4.
42. Larocca RA, Abbink P, Peron JPS, Zanotto PMDA, Iampietro MJ, Badamchi-Zadeh A, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature*. 2016;536(7617):474–8.
43. Elong Ngonon A, Vizcarra EA, Tang WW, Sheets N, Joo Y, Kim K, et al. Mapping and Role of the CD8+ T Cell Response During Primary Zika Virus Infection in Mice. *Cell Host Microbe* . 2017;21(1):35–46.
44. Bardina S V., Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting ant flavivirus immunity. *Science* (80- ). 2017;356(6334):175–80.
45. Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, Onlamoon N, Sewatanon J, Edupuganti S, et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(28):7852–7.
46. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. 2016;17(9):1102–8.
47. Dowd KA, Ko S-Y, Morabito KM, Yang ES, Pelc RS, DeMaso CR, et al. Rapid development of a DNA vaccine for Zika virus. *Science* (80- ). 2016;354(6309):237–40.
48. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* (80- ). 2016;353(6304):1129–32.
49. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control chikungunya virus. Vol. 31, *Clinical Microbiology Reviews*. 2018.