

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS: DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

HEMATOLOGICAL CHANGES: DENGUE, CHIKUNGUNYA AND ZIKA

Vaneska Magalhães Rios¹; Paulo Cesar Naoum²; Flávio Augusto Naoum³

¹ Farmacêutica, Pós-Graduanda “Lato-Sensu” em Hematologia Clínica e Banco de Sangue - Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto – SP.

² Biomédico, Pós-Doutorado pela Universidade de Cambridge (Inglaterra) e pela Universidade de Roma (Itália), Professor Titular pela UNESP, Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto - SP.

³ Médico Hematologista, Pós-doutorado em Hemoglobinopatias pelo North Middlesex University Hospital e Royal London Hospital (Inglaterra), diretor clínico da Academia de Ciência e Tecnologia, São José do Rio Preto - SP.

RESUMO

A dengue, chikungunya e zika apresentam-se como um grave problema de saúde pública mundial. Estas são causadas por arbovírus, transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*, tendo como principal vetor no mundo o *Aedes aegypti*. Estes vetores se reproduzem e se desenvolvem rapidamente em ambientes úmidos e com temperaturas elevadas, particularmente em regiões tropicais e subtropicais, como o Brasil. Os sinais e sintomas relativos a estas arboviroses são bem semelhantes, necessitando de um adequado diagnóstico clínico. Nesse contexto, alterações hematológicas ganham importância, sobretudo o hemograma, constituindo-se em um exame bastante útil. Diante disso, objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre as possíveis alterações hematológicas que surgem no ser humano a partir da infecção por estes vírus. Além de compará-las entre si, a fim de auxiliar de imediato o diagnóstico diferencial e o manejo clínico; e realizar uma atualização e alerta aos profissionais de saúde. Logo, foram consultados artigos científicos, teses e dissertações junto a base de dados do Google Acadêmico, Scielo e PubMed, utilizando, principalmente, as palavras-chave: dengue, chikungunya, zika, hemograma. Livros de hematologia, notas técnicas e boletins epidemiológicos emitidos pelo Ministério da Saúde também foram consultados. No hemograma no quadro de dengue clássica destaca-se predominantemente a leucopenia e neutropenia; linfócitos atípicos podem ser encontrados. A contagem de plaquetas pode estar normal ou diminuída, apresentando-se frequentemente inferior a $100.000/\text{mm}^3$ na febre hemorrágica da dengue. A velocidade de hemossedimentação sanguínea (VHS) pode estar elevada devido o processo inflamatório, porém tende a mostrar-se em valores normais. O tempo de tromboplastina parcialmente ativado (TTPa) e tempo de protrombina (TAP) mostraram-se com razoável frequência aumentados. Na chikungunya, leucopenia e trombocitopenia parecem ocorrer de maneira similar à dengue, no entanto menos intensas; já a linfopenia apresenta-se mais acentuada na chikungunya. A VHS geralmente encontra-se alta. A febre zika, por sua vez, tende a apresentar hemograma normal. Essas arboviroses e seus mecanismos ainda não são totalmente compreendidos. Mais pesquisas voltadas a estes vírus e suas alterações

hematológicas, envolvendo ainda a evolução cronológica da doença, devem ser realizadas para auxiliar o diagnóstico diferencial. Ressaltando que tais alterações podem variar de acordo com a região e comunidade estudada, uma vez que fatores como a genética do vírus e a resposta imune entre os indivíduos são distintas.

Palavras-chave: Alterações hematológicas, Arboviroses, Diagnóstico diferencial.

ABSTRACT

Dengue, chikungunya and zika present as a serious global public health problem. These are caused by arboviruses, transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes*, having as main vector in the world *Aedes aegypti*. These vectors reproduce and develop rapidly in humid and high temperature environments, particularly in tropical and subtropical regions such as Brazil. Signs and symptoms related to these arboviruses are very similar, requiring an adequate clinical diagnosis. In this context, hematological changes gain importance, especially the hemogram, constituting a very useful examination. Therefore, a bibliographic review was carried out on the possible hematological changes that appear in the human being from the infection by these viruses. In addition to comparing them to each other, in order to immediately aid differential diagnosis and clinical management; and conduct an update and alert health professionals. Therefore, scientific articles, theses and dissertations were consulted in the database of Google Scholar, Scielo and PubMed, mainly using the keywords: dengue, chikungunya, zika, hemogram. Hematology books, technical notes and epidemiological bulletins issued by the Ministry of Health were also consulted. The hemogram in the classic dengue fever case predominates leukopenia and neutropenia; atypical lymphocytes can be found. The platelet count may be normal or decreased, often being less than $100,000 / \text{mm}^3$ in dengue hemorrhagic fever. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) may be elevated due to the inflammatory process, but tends to be normal. Partially activated thromboplastin time (PTT) and prothrombin time (PT) are shown to be reasonably increased. In chikungunya, leukopenia and thrombocytopenia seem to occur in a manner similar to dengue, but less intense, and lymphopenia is more pronounced in chikungunya. ESR is usually high. Zika fever, on the other hand, tends to present normal hemogram. These arboviruses and their mechanisms are still not fully understood. Further research on these viruses and their hematological changes, also involving the chronological evolution of the disease, should be performed to aid the differential diagnosis. It should be noted that such changes may vary according to the region and community studied, since factors such as virus genetics and individuals immune response are distinct.

Keywords: Hematological changes, Arboviruses, Differential diagnosis.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil recentemente vem sofrendo mais um grave problema de saúde pública, fala-se na maior catástrofe desde o episódio ocorrido na década de 1950 com a talidomida. Isso se deve pelas novas arboviroses, chikungunya e zika, introduzidas no país em 2014 e 2015,

respectivamente. Aliado a estas, a dengue ainda constitui-se como uma doença endêmica, com transmissão persistente anualmente (PUSTIGLIONE, 2016; SANTOS et al., 2016; SOUZA, 2016;).

Dengue, chikungunya e zika são doenças transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes*, tendo como principal vetor no mundo o *Aedes aegypti*. Estes vetores se reproduzem e se desenvolvem rapidamente em ambientes úmidos e com temperaturas elevadas, particularmente em regiões tropicais e subtropicais. Sendo, assim, o ciclo homem – vetor – homem, no Brasil, favorecido pelas condições climáticas aliadas à questão social e de infraestrutura, como altas densidades populacionais e falta de saneamento básico, além do mosquito ser essencialmente urbano (NETO et al., 2015; MANIEIRO et al., 2016; NETO, 2016).

A Organização Mundial da Saúde estima que anualmente cerca de 80 milhões de casos de dengue acontecem no mundo (MARTÍNEZ et al. 2005; ARAGÃO et al., 2013). Em 2016, quase 1,5 milhão de casos prováveis de dengue foram registrados no Brasil. Mais de 230 casos prováveis de chikungunya foram relatados no mesmo ano, sendo 216 óbitos confirmados pelo vírus. Já a febre zika, laboratorialmente foi responsável por 8 óbitos e recentemente foi comprovada a correlação do vírus Zika com a ocorrência de diversos casos de microcefalia em bebês cujas mães foram infectadas pelo vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os dados nacionais disponíveis até agosto de 2017 relativos aos casos prováveis de dengue, chikungunya e zika mostram uma diminuição em relação ao ano anterior. Destaca-se, porém, que em algumas regiões do Brasil, casos de chikungunya aumentaram consideravelmente como em: Salto da Divisa/MG, Sobral/CE, João Pessoa/PB e Fortaleza/CE (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os sinais e sintomas relativos a estas arboviroses são bastante semelhantes, necessitando de uma adequada anamnese e testes laboratoriais que auxiliem no diagnóstico. Dessa forma, alterações hematológicas ganham uma certa importância, sobretudo o hemograma. É o exame mais solicitado pelos médicos e considerado um dos mais úteis na prática clínica, avaliando as células sanguíneas e podendo detectar prováveis alterações. Apesar de ser um tanto inespecífico, é de muita valia, devido à rapidez no resultado e ao baixo custo em comparado a métodos sorológicos e virológicos (BARROS et al., 2008; AZIN, 2010; OLIVEIRA et al., 2012).

Nesse contexto, considerando a relevância desta tríplice epidemia viral e suas mais diversas consequências à saúde humana aliada ao exame laboratorial mais solicitado, objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre as possíveis alterações hematológicas que surgem no ser humano a partir da infecção por estes vírus. Além de compará-las entre si, a fim de auxiliar de imediato o diagnóstico e o manejo clínico; e realizar uma atualização e alerta aos profissionais de saúde.

2. MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo constituiu-se de uma revisão bibliográfica de artigos científicos, teses e dissertações junto a base de dados do Google Acadêmico, Scielo e PubMed, utilizando, principalmente, as palavras-chave: dengue, chikungunya, zika, hemograma. Livros de hematologia, notas técnicas e boletins epidemiológicos emitidos pelo Ministério da Saúde, disponibilizados virtualmente, também foram consultados.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A dengue, chikungunya e febre zika são causadas por arbovírus e estes utilizam o mesmo vetor para transmissão, o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*, ambos mosquitos da família *Culicidae*. A fêmea para realizar seu repasto sanguíneo pica o homem infectado com o vírus, a partir daí o mosquito se tornará infectivo e manterá o vírus na saliva e o retransmite através da picada. A fêmea do *Aedes aegypti* vive tempo suficiente para transmitir o vírus para os homens, de 10 a 42 dias. Há, ainda, relatos de transmissão perinatal, ocupacional (com material biológico contaminado) e até sexual. A fêmea também transmite o vírus para seus ovos, uma vez que aparelho genital do vetor fica parasitado (MANIERO et al., 2016; PUSTIGLIONE, 2016).

Esta tríplice viral apresenta diversas semelhanças, sobretudo, em seus sinais e sintomas, portanto a abordagem diagnóstica através de exames laboratoriais torna-se necessária. Para a investigação destas doenças e distinção entre si, de acordo com a gravidade do quadro clínico e das possíveis consequências, as alterações hematológicas podem ser de grande valia. Apresentam resultados presuntivos de forma rápida e de baixo custo. Métodos sorológicos e técnicas moleculares mais sofisticados como reação em cadeia da polimerase (PCR) ainda

são de alto custo e inviáveis em determinadas localidades (FAILACE; FERNANDES, 2015; SOUZA, 2016).

Dengue

A dengue é causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*, quatro sorotipos do vírus são conhecidos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. A infecção por qualquer um dos sorotipos confere imunidade duradoura contra uma reinfecção por sorotipo homólogo, porém devido às divergências na sequência genética, não há proteção ou esta é apenas parcial nos sorotipos heterólogos (BRASIL, 2009; NUNES, 2011).

O *Aedes aegypti* é o principal vetor da dengue no mundo, tendo o *Aedes albopictus*, vetor de manutenção da dengue na Ásia, importância secundária na transmissão do vírus. Ressalta-se que nas Américas este último ainda não foi incriminado consistentemente como vetor da dengue, apesar de pesquisas terem revelado mosquitos naturalmente infectados (IBÁNEZ-BERNAL et al., 1997; BRASIL, 2015a; FARIA; BAZONI, 2016).

Estima-se que o intervalo de tempo necessário para que uma fêmea de *Aedes aegypti*, depois do repasto em pessoa infectada, torne-se capaz de transmitir o vírus Dengue seja de oito a doze dias, permanecendo infectiva até o final de sua vida. Já o período de incubação do vírus no homem varia de três a quinze dias, sendo a viremia detectada um dia antes do aparecimento da febre e se estendendo até o sexto dia da doença. (BARROS et al., 2008; CABRAL; BORGES, 2016).

A transmissão mecânica também é viável, ocorre quando o repasto é interrompido e o mosquito se alimenta num hospedeiro suscetível próximo imediatamente. Há relatos de casos de transmissão vertical, da gestante para o bebê, e por transfusão sanguínea, porém são considerados raros. Não há ocorrência de transmissão por contato direto com um doente ou por fontes alimentares (MAROUN et al., 2008; BRASIL, 2009).

Dados epidemiológicos de dengue no século XXI mostram que a Ásia, Américas, Mediterrâneo Oriental e Pacífico Ocidental são regiões endêmicas da doença. A ocorrência em todas as regiões tropicais e subtropicais do planeta aliada ao fato do vírus ter sua propagação atualmente muito facilitada pela rapidez e intensidade do tráfego aéreo e terrestre permite a disseminação mundial, tornando um grave problema de saúde pública (NETO et al., 2015; SOUZA, 2016).

No Brasil, a primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu em Boa Vista, Roraima, em junho de 1981 e durou até agosto de 1982 (OSANAI, 1984). Em 1986 e 1987 ocorreram epidemias, com 46.309 e 88.407 casos registrados, respectivamente. O estado com maior número de casos foi o Rio de Janeiro, capitais da Região Nordeste também foram fortemente atingidas. A partir dos anos 1990, ocorre um aumento significativo da incidência, resultado da dispersão do vetor pelo território nacional (BRASIL, 2009; ARAGÃO et al., 2013).

Esse cenário de transmissão endêmica/epidêmica no Brasil caracteriza-se pela circulação dos quatro sorotipos virais de forma simultânea e pela presença constante do vetor. Ocorre, ainda, a alternância ou substituição do sorotipo predominante em regiões endêmicas ou em áreas não endêmicas (BRASIL, 2015a).

Segundo o Ministério da Saúde (2017), de janeiro a junho de 2017 foram confirmados 131 casos de dengue grave e 1.473 casos de dengue com sinais de alarme. No mesmo período de 2016, foram confirmados 856 e 8.349 casos, respectivamente. Observa-se, portanto, uma diminuição considerável.

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos do vírus da dengue conduz a uma doença cujo o espectro inclui formas assintomáticas até eventos hemorrágicos e choque, podendo levar ao óbito. Geralmente caracteriza-se por duas formas de apresentação: dengue clássica (DC) e febre hemorrágica da dengue (FHD) (OLIVEIRA; RAMOS, 2015; CASTILHO et al., 2016).

A patogênese da dengue é bastante complexa, sendo alvo de vários estudos. Esta parece não estar apenas relacionada com o vírus em si, porém com a ligação de alguns fatores: virais, do hospedeiro e ambientais. A compreensão completa sobre a imunopatogênese da dengue é desafiadora, apesar de intensas pesquisas não se mostra clara e muitos desfechos ainda são intrigantes (OMS, 2009; NUNES, 2011).

A resposta primária ocorre em pessoas não expostas anteriormente ao vírus, os anticorpos se elevam lentamente. A resposta secundária ocorre em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que já tiveram infecção anterior pelo vírus, os títulos de anticorpos se elevam rapidamente. Algumas teorias tentam explicar que em uma infecção secundária por um sorotipo diferente há um aumento da susceptibilidade às formas mais graves (CLYDE et al., 2006; SOUZA, 2016).

Os principais sinais e sintomas da doença são um tanto inespecíficos quando comparados a outras patologias. Em geral ocorre febre alta, cefaleia retro-orbitária, mialgia, artralgia, prostração, além de vômito, náuseas, diarreia, exantema e prurido cutâneo. As manifestações hemorrágicas incluem petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia, hemorragia em diversos órgãos e espontânea pelos locais de punção venosa (BRASIL, 2009; GARCIA et al., 2016).

Alterações hematológicas na dengue

Nesse contexto, o laboratório clínico mostra-se como uma ferramenta assistencial para o médico juntamente com a anamnese. Dentre os exames mais solicitados, tem-se os hematológicos; são inespecíficos, porém de grande valia para o diagnóstico e acompanhamento terapêutico do paciente com dengue. Hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) e provas de coagulação sanguínea podem se alterar com a doença (OLIVEIRA et al., 2009; FARIA; BAZONI, 2016).

No hemograma no quadro de dengue clássica, em particular, na série branca (leucograma) destaca-se a leucopenia e neutropenia já no segundo dia de febre. No quarto ou quinto dia, 2 a 4 mil leucócitos pode chegar a contagem, além de apenas 20 a 40% de neutrófilos. Às vezes, no quinto e sexto dia, linfócitos atípicos podem ser encontrados. Em relação à contagem de plaquetas, ainda na forma clássica da dengue, pode estar normal ou diminuída (XAVIER et al., 2014; BRASIL, 2016a).

Sabe-se que a infecção pelo vírus da dengue provoca uma reação a nível medular, inibindo de maneira significativa a hematopoese, com trombocitopenia, reticulocitopenia e medula hipocelular das três séries sanguíneas, isto do terceiro ao sexto dia de febre. A neutropenia parece ainda ser explicada por teorias não totalmente esclarecidas, em que sustentam a possibilidade de ativação do complemento pela via clássica e alternativa causar agregação e adesão dos neutrófilos com leucostase grave ao nível dos capilares pulmonares, consistindo no mesmo mecanismo já descrito para neutropenia na hemodiálise (CABRAL; BORGES, 2016; SOUZA, 2016)

Os linfócitos atípicos tratam-se de linfócitos T maduros altamente diferenciados, particularmente abundantes na dengue. Estas grandes células mononucleares variam bastante quanto ao tamanho e forma, são inespecíficas e

podem ser encontradas em diversas condições, como na mononucleose infecciosa. No entanto, as demais alterações hematológicas existentes na dengue, como plaquetopenia, não são comuns entre as patologias que fazem parte da síndrome mononucleose-*like* (SIMON, 2003; JAMPANGERN, et al., 2007; BRASIL, 2009).

Comparando-se a dengue com outras doenças infecciosas virais, de quadro clínico semelhante, verifica-se que a presença de no mínimo 10% de linfócitos atípicos no sangue periférico é bom indicador para diagnóstico de dengue (OLIVEIRA et al., 2009).

Na febre hemorrágica da dengue, os achados mostram-se mais exacerbados. No leucograma pode-se relatar uma leucocitose com neutrofilia e presença de granulações tóxicas no quinto dia de febre, o que parece ser um fator prognóstico para desencadeamento de complicações. Neste mesmo período, eleva-se a contagem de linfócitos, com presença de atípicos e plasmócitos, o que sugere uma resposta imunológica secundária. As plaquetas, em pacientes adultos, frequentemente apresentam contagem inferior a 100.000/mm³ (BARROS et al., 2008; XAVIER et al., 2014).

Alguns fatores contribuem para esse quadro da febre hemorrágica da dengue. Relata-se a ocorrência de um aumento da susceptibilidade às formas graves da dengue em infecções secundárias. A resposta imunológica secundária é inapropriada, a “teoria da facilitação da infecção dependente de anticorpos” e a “teoria do pecado antigênico original” de células T reforçam esta afirmativa (BRASIL, 2009; SOUZA, 2016).

Os anticorpos neutralizantes, que protegem contra a infecção, constituem uma fração muito pequena do total de anticorpos humanos que respondem contra o vírus da dengue. Neste caso, os anticorpos são insuficientes para a inativação, a maior fração é composta de anticorpos subneutralizantes de reação-cruzada, que acabam participando da gravidade da doença. Isto facilita a entrada dos vírus nos monócitos, que se difundem para os tecidos linfoides, medula óssea e para as demais áreas que houver macrófagos fixos (BRASIL, 2009; HUBERT; HALSTEAD, 2009; AZIN, 2010).

Além disso, propôs-se que os linfócitos T memória específicas para o sorotipo da infecção primária seriam ativados e dominariam a resposta na infecção secundária heteróloga. Ficando impedido, portanto, o desenvolvimento de linfócitos

T específicos de maior afinidade, em decorrência da resposta de baixa afinidade para o sorotipo heterólogo (SOUZA, 2016).

Na resposta imunológica frente à infecção pelo vírus da dengue tem-se a chamada “tempestade de citocinas”. Ocorre uma liberação descontrolada e aumentada de citocinas pró-inflamatórias, em especial os fatores de necrose tumoral (TNF), as interleucinas (IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10) e interferon gama. Como consequência há um aumento da permeabilidade vascular e extravasamento plasmático. Ainda não é compreendido por completo estes mecanismos (PESARO, et al., 2007; NUNES, 2011).

Este extravasamento de plasma, devido ao aumento de permeabilidade capilar é manifestado pelo aumento no hematócrito. Segundo critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997), deve ocorrer aumento do hematócrito para confirmação da hemoconcentração; um aumento de 20% do valor basal (valor do hematócrito anterior à doença) ou valores superiores a: 45% em crianças, a 48% em mulheres e a 54% em homens.

A plaquetopenia pode ser explicada pelo mimetismo molecular. Pesquisas mostram que na infecção pelo vírus ocorre a produção de autoanticorpos contra plaquetas, células endoteliais e moléculas envolvidas na coagulação. Outros distúrbios na coagulação também são gerados, os quais serão comentados posteriormente (CASTILHO et al., 2016; SOUZA, 2016).

Em estudos realizados por Aragão e colaboradores (2013) em um hospital privado em Santos, São Paulo, revelaram uma frequência razoável de leucopenia (43,1%), plaquetopenia (52,8%) e de linfocitose relativa (31,9%) em casos confirmados de dengue. Sendo que 25% apresentaram leucopenia e plaquetopenia simultaneamente e 18,1% concomitantemente plaquetopenia, leucopenia e linfocitose relativa. Já em estudos realizados na Região Metropolitana de Campinas (CASTILHO et al., 2016), a prevalência de plaquetopenia foi 39,7% entre os casos confirmados de dengue.

Oliveira e colaboradores (2009) observaram alta frequência de leucopenia (69,8%) e de trombocitopenia (68,5%) em estudos realizados no Núcleo do Hospital Universitário/Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Estas alterações também estiveram presentes em outro estudo (FARIA; BAZONI, 2016) no município de São José do Calçado, Espírito Santo. Observou-se

que dentre as alterações do hemograma dos pacientes com sorologia IgM positiva para dengue, a leucopenia esteve presente em 57,7 % dos pacientes, seguido de plaquetopenia predominante em 32,0 % dos casos, linfopenia em 21,7 % e aumento do hematócrito em 14,8 %.

Já em pesquisas de Azin (2010) realizadas em um hospital de doenças infecciosas em Fortaleza, Ceará, mostrou que a leucometria na evolução da dengue em sua forma clássica apresenta um perfil diferente das demais formas clínicas, podendo a mesma iniciar com leucocitose e a leucopenia aparecer tardiamente.

Dessa forma, mais estudos relacionando o hemograma com a cronologia da doença devem ser priorizados, para avaliar a partir de qual dia começa a se observar alterações laboratoriais juntamente com os sintomas do paciente. Por a dengue ser uma doença viral, espera-se encontrar características no hemograma típicas dessa etiologia, porém nem sempre acontece de forma uniforme em todas as etapas da doença. Pode ocorrer uma leucocitose, neutrofilia e plaquetas normais assim como as demais alterações já mencionadas (AZIN, 2010; XAVIER et al., 2014).

Um outro exame inespecífico é a velocidade de hemossedimentação (VHS). Sabe-se que a VHS encontra-se aumentada em processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos. Na dengue este pode estar elevado devido o processo inflamatório, porém tende a mostrar-se em valores normais (CABRAL; BORGES, 2016). Hemoconcentração, hipoalbuminemia e hipofibrinogenemia desencadeado pelo vírus da dengue explicam esta situação. Esses eventos levam a um aumento de potencial de repulsão das hemácias, dificultando sua sedimentação, assim se espera um resultado de VHS normal (SOUZA, 2016).

Em estudos realizados por Souza e colaboradores (2008) no Centro de Referência da Dengue (CRD) em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, mostraram níveis normais de VHS em 77,28% e elevados em 22,72% dos pacientes que apresentavam dengue clássica. Entre os pacientes com dengue hemorrágica, 85,81% apresentaram VHS normal e 14,19% apresentaram alta.

Observa-se, assim, maior proporção de pacientes com VHS normal na dengue hemorrágica, o que pode ser explicada pela maior hemoconcentração encontrada nestes casos. A VHS mostra-se muito útil, apresentando uma boa

correlação diagnóstica, possibilitando diagnósticos diferenciais da dengue, além de seu baixo custo.

Em relação aos distúrbios da coagulação e fibrinólise, estes parecem estar relacionados com a coagulação intravascular disseminada e com as hemorragias encontradas nas formas graves da doença. O tempo de tromboplastina parcialmente ativado (TTPa), tempo de protrombina (TAP) e o tempo de trombina (TT) mostram-se com razoável frequência aumentados (BRASIL, 2009; XAVIER et al., 2014).

Patologicamente, os monócitos sanguíneos infectados pelo vírus da dengue expressam fator tecidual que juntamente com a expressão por parte das células endoteliais vasculares resultam na ativação de ambas as vias de coagulação, extrínseca e intrínseca, levando à geração de fibrina e ao aumento da destruição das plaquetas. Logo, há um consumo dos fatores de coagulação, estímulo do sistema fibrinolítico e trombose microvascular (CABRAL; BORGES, 2016; SOUZA, 2016).

Essas alterações hematológicas associadas a um quadro clínico compatível tornam bastante provável o diagnóstico de dengue. Dessa forma, exames sorológicos podem ser dispensáveis, caso estudos epidemiológicos ou de confirmação diagnóstica não sejam necessários.

Chikungunya

A febre chikungunya é causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um arbovírus da família *Togaviridae*. Este nome tem sua origem no sudeste da Tanzânia e norte de Moçambique. Significa "aqueles que se dobram", referindo-se à aparência inclinada/encurvada de indivíduos que sofrem com a artralgia característica (BRASIL, 2017).

O mecanismo de transmissão ocorre através da picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectadas com o vírus. O primeiro possui habitat urbano de áreas tropicais; o último tem seu predomínio em áreas rurais, no entanto tem sido progressivamente encontrado em áreas urbanas e periurbanas. Em pesquisas recentes, descobriu-se o vírus em mosquitos machos, podendo fazer a transmissão transovariana do vírus indiretamente. Apesar dos

machos não transmitirem o vírus para os humanos, eles podem transmitir para as fêmeas durante o acasalamento (MAVALE et al., 2010; ROUGERON et al., 2015).

A transmissão vertical também já foi relatada, ocorrendo quase que exclusivamente no intraparto de gestantes virêmicas, podendo provocar infecção neonatal grave. Não existem evidências de transmissão através do leite materno. A transmissão por via transfusional pode ocorrer, sendo rara se os protocolos forem observados (HERMES PARDINI, 2014; CAMPOS, 2016).

Estima-se que o período de incubação extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. Há relatos, porém, de um tempo bem curto, de apenas 3 dias. O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, varia de 1 a 12 dias, sendo em média de 3 a 7 dias. A viremia no indivíduo pode perdurar por até dez dias, geralmente iniciando dois dias antes da apresentação dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias (DUPONT-ROUZEYROL, 2012; BRASIL, 2017).

A chikungunya foi inicialmente descrita em 1952, na Tanzânia. Desde seu isolamento, o CHIKV tem sido associado com doença na África e Ásia. A partir de 2005, o vírus se espalhou pelas ilhas do sudoeste do Oceano Índico. Em 2007 ocorreu um grande surto na Itália, pela primeira vez percebeu-se o potencial do vírus em se adaptar em distintos ambientes, conseguindo atingir a Europa, Austrália e países do Hemisfério Ocidental. Em 2013, o CHIKV foi introduzido na América Latina, com casos na região do Caribe (AZEVEDO et al., 2015; CAMPOS, 2016; MANIERO et al., 2016).

No Brasil a transmissão autóctone foi confirmada em setembro de 2014, primeiramente na cidade do Oiapoque, estado do Amapá. Logo depois, foi detectado em Feira de Santana, Bahia. Provavelmente, essa introdução deveu-se à epidemia que ocorreu no Caribe. A importação e propagação da chikungunya tornam-se uma situação preocupante, devido ao intenso turismo pelo mundo, à fácil adaptação viral, à dispersão dos vetores, os quais são os mesmos da dengue, além de grande parte da população ser susceptível (NETO et al., 2015; BRASIL, 2017).

Em 2016 foram registrados no país 230.410 casos prováveis de febre de chikungunya, sendo confirmados 216 óbitos. Segundo o Ministério da Saúde (2017), de janeiro a junho de 2017 foram registrados 131.749 casos prováveis de chikungunya. Neste mesmo período, a análise dessa taxa de incidência, por regiões geográficas, demonstra que a região Nordeste apresentou a maior taxa, destacando-

se: Salto da Divisa/MG, Sobral/CE, João Pessoa/PB, Fortaleza/CE. Observa-se em alguns estados diminuição dos casos, porém em determinados municípios há um aumento bastante considerável.

A Febre Chikungunya assemelha-se muito com a dengue. Pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica. Tende a se apresentar de forma mais intensa em crianças e idosos, no entanto atinge pessoas de qualquer idade ou sexo. A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, estudos apontam que até 70% apresentam infecção sintomática. Porcentagem elevada e significativa comparando-se às demais arboviroses, podendo levar ao aumento da demanda nos serviços de saúde. A tríade clássica da doença é febre alta, erupção e dor nas articulações, sendo a poliartralgia o que caracteriza a infecção (CASTRO et al., 2016; SOUZA, 2016).

Após o período de incubação inicia-se a fase aguda ou febril, que dura até o décimo dia. Na fase aguda os indivíduos apresentam-se com febre alta de início súbito, dor articular intensa, principalmente tornozelos, punho, articulações da mão, articulações maiores como o joelho, ombro e a coluna. Cefaleia, dor difusa nas costas, mialgia, náusea, vômito, poliartrite, erupção cutânea e conjuntivite também são relatados. Não é rara a ocorrência de exantema maculopapular, que se inicia entre o segundo e o quinto dia, mantendo-se até o décimo dia de sintoma (LEE et al., 2012; FERREIRA, 2016; BRASIL, 2017)

Alguns pacientes se recuperam depois de sete a dez dias, porém, outros indivíduos podem apresentar dores articulares por meses ou anos. Os pacientes que evoluem com persistência das dores articulares após a fase aguda, iniciam a fase subaguda, com duração de até 3 meses. Quando a duração dos sintomas persiste depois desse período, atinge-se a fase crônica. Nesta fase a artrite pode evoluir com dor articular crônica incapacitante e poliartrite comprometendo a qualidade de vida do indivíduo. Mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença (MANIERO et al., 2016; PUSTIGLIONE, 2016).

Além da dor articular incapacitante, casos graves e óbitos relacionados a chikungunya tem sido relatados. Estudos mostram que a infecção pelo CHIKV possa contribuir para o desenvolvimento de uma doença inflamatória reumática ou até colaborar para o diagnóstico precoce de artrite reumatoide em pacientes suscetíveis (BORGHERINI et al., 2008; SISSOKO et al., 2009; CHOPRA et al., 2012).

Estima-se em 1 a 2 milhões a quantidade cumulativa de indivíduos infectados por chikungunya sofrendo de dor incapacitante e de longa duração no mundo, considerando a incidência de chikungunya nos últimos 10 anos e a prevalência de sintomas persistentes no primeiro ano após a infecção aguda (CASTRO et al., 2016).

Manifestações atípicas podem ocorrer decorrentes dos efeitos diretos do vírus, resposta imunológica e/ou toxicidade dos medicamentos, como por exemplo a meningoencefalite e síndrome de Guillain-Barré. A infecção durante o parto não está relacionada à teratogenicidade, e há raros relatos de abortamento. Quando exposto ao CHIKV, indivíduos poderão desenvolver uma imunidade duradoura que os protegerá contra uma nova infecção (BRASIL, 2014; AZEVEDO et al., 2015; DUARTE et al., 2016).

A fisiopatologia da chikungunya ainda é pouco compreendida, parece envolver alguns mecanismos, principalmente periféricos. A fase aguda está associada à viremia, os sintomas refletem a carga viral e o início da imunidade inata. Elevado nível de citocinas pro-inflamatórias tais como alfa-interferon e IL-6, IL 1Ra, IL-12, IL-15, IP-10 e MCP-1 estão relacionados com a doença (CASTRO et al., 2016).

O CHIKV tem capacidade de acometer diversos tecidos corporais, como tegumento, músculo cardíaco, articulações, fígado, sistema nervoso central, o que confere a variabilidade de apresentações clínicas. Os mecanismos envolvidos na dor musculoesquelética e da artrite crônica após infecção pelo CHIKV ainda não são completamente conhecidos. Supõe-se que sejam resultantes do escape precoce do vírus do interior dos monócitos e consequente relocação nos macrófagos sinoviais (ROUGERON et al., 2015).

Alterações hematológicas na chikungunya

As alterações laboratoriais durante a fase aguda na chikungunya são inespecíficas. O principal diagnóstico diferencial neste período é a dengue, porém outras doenças febris associadas à artralgia devem ser descartadas (CAMPOS, 2016; MANIERO et al., 2016).

Gestantes, maiores de 65 anos, menores de 2 anos (exceto neonatos) e pacientes com comorbidades fazem parte do grupo de risco. Conforme tal

classificação, o Ministério da Saúde (2017) preconiza que o hemograma deve ser obrigatoriamente solicitado diante de um caso suspeito de chikungunya neste grupo. A solicitação fica a critério clínico, na ausência dessas condições.

Não existem achados laboratoriais patognômicos. No hemograma de um paciente com chikungunya, a observação mais frequente é a leucopenia com linfopenia menor que 1.000 células/mm³. A trombocitopenia pode ocorrer, porém contagem inferior a 100.000/mm³ é rara. Em comparação com a dengue, leucopenia e trombocitopenia parecem ocorrer de maneira similar em ambas as doenças. No entanto, a leucopenia e trombocitopenia tendem a ser menos intensas comparada à dengue, já a linfopenia apresenta-se mais acentuada na chikungunya. (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017).

Kularatne e colaboradores (2009) em pesquisas no Sri Lanka observaram que a maioria das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com chikungunya e dengue são semelhantes. Leucopenia mostrou-se comum aos pacientes com chikungunya e dengue. No entanto, a trombocitopenia foi mais pronunciada nos pacientes com dengue.

Em um estudo de caso de infecção por CHIKV realizado por Bottieau e colaboradores (2009) relataram leucopenia (2.290/mm³) e uma leve plaquetopenia (138.00/mm³) em uma paciente originária da Bélgica que voltava de viagem da Tailândia. Na Ásia, em pesquisas realizadas por Thiberville e colaboradores (2013) mostraram, na evolução de pacientes portadores de chikungunya, leucopenia em 94% casos, trombocitopenia em 24% e neutropenia em 33%.

A velocidade de hemossedimentação é geralmente alta. Em estudos realizados por Beserra e Melo (2017) em um serviço privado do município de Juazeiro do Norte, Ceará, revelaram nos 60 pacientes confirmados por sorologia para chikungunya, a média da VHS de 34mm, sendo considerada elevada.

Zika

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus do gênero Flavivírus, da mesma família do vírus da dengue, *Flaviviridae*. Seu isolamento data de 1947 na Floresta Zika, em Uganda, a partir de uma amostra de soro de um macaco *Rhesus* durante um programa de monitorização da febre amarela selvagem. Foram identificadas duas linhagens: uma asiática e outra africana, esta com linhagem do leste e do oeste. O

ZIKV está muito relacionado com os vírus da dengue e chikungunya (DICK, 1952; PINTO JUNIOR et al., 2015; PLUSTIGLIONE, 2016; SOUZA, 2016).

A transmissão do ZIKV dá-se principalmente pela picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas com vírus. Além da transmissão vetorial, outras formas são relatadas como a transmissão ocupacional, vertical, sexual e por transfusões de sangue. Apesar de possíveis, a dimensão da importância epidemiológica destes mecanismos ainda mostra-se obscura (LUZ et al., 2015; ESPINOZA, 2017).

A presença do vírus na urina, saliva e leite materno já foi evidenciada, porém há uma necessidade de melhor compreensão da importância desse material biológico como agente infectante. Não há casos confirmados, por exemplo, de transmissão através da amamentação, orienta-se a manutenção do aleitamento materno, já que seus benefícios superam os riscos de uma possível transmissão viral (BASARAB et al., 2016; MUSSO; GUBLER, 2016; MACEDO et al., 2017).

O período de incubação extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. Já o período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, tende a oscilar entre 3 e 12 dias. O período de viremia no indivíduo é curto. Depois da aparição dos sintomas, a viremia pode durar de alguns dias a uma semana, embora o RNA do ZIKV já ter sido isolado no sangue até 11 dias após início da doença (PINTO JUNIOR et al., 2015; PETERSEN et al., 2016).

Após o isolamento do ZIKV no final da década de 1940 em macacos, o primeiro caso de infecção pelo vírus em seres humanos foi identificado no ano de 1952, também em Uganda. Várias evidências sorológicas de infecção pelo ZIKV em países da África e em partes da Ásia foram reportadas de 1952 a 1981 (SMITHBURN, 1952.; OLSON et al., 1981; FAYE et al., 2014).

Atualmente, essa arbovirose encontra-se emergente no mundo. Em 2007 foi documentada a primeira epidemia de ZIKV fora dos continentes asiático e africano, ocorrendo nas Ilhas Yap da Micronésia, em que infectou mais de 70% da população acima de 3 anos, e em 2013 na Polinésia Francesa. Acredita-se que provavelmente em decorrência destes surtos, casos da doença foram relatados pela primeira vez nas Américas em fevereiro de 2014, na Ilha de Páscoa, território chileno no Oceano Pacífico. (DUFFY et al., 2009; BRASIL, 2015b; MALLET et al., 2015).

Em maio de 2015 foi confirmada a circulação do ZIKV no Brasil, inicialmente no Nordeste brasileiro, através do isolamento viral de casos ocorridos na Bahia e Rio Grande do Norte. As evidências epidemiológicas apontam que a transmissão de infecção pelo ZIKV no Brasil se iniciou provavelmente no segundo semestre de 2014, através de notificações ao Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde de uma síndrome exantemática de etiologia desconhecida (ZANLUCA et al., 2015; CAMPOS et al., 2016; FANTINATO et al., 2016).

Estima-se que entre 497.593 a 1.482.701 de brasileiros tenham sido infectados em 2015, o que mostra a capacidade desse arbovírus de causar surtos onde o vetor biológico está presente. Em 2016, o Ministério da Saúde divulgou portaria incluindo os casos suspeitos de zika à Lista Nacional de Notificação Compulsória em todo país (BRASIL, 2015b; BRASIL, 2016b).

Em 2016 foram registrados no país 205.578 casos prováveis de febre pelo ZIKV, sendo confirmados laboratorialmente 8 óbitos. Segundo o Ministério da Saúde (2017), de janeiro a junho de 2017, um total de 13.353 casos prováveis de zika foram relatados. Neste mesmo período, a análise dessa taxa de incidência por regiões geográficas demonstra que a região Centro Oeste e Norte apresentam as maiores taxas, destacando-se: Tocantins, Roraima e Goiás. Observa-se a diminuição substancial dos números de casos no período de um ano.

A febre pelo ZIKV trata-se de um doença viral autolimitada, de leve intensidade e resolução espontânea. Geralmente assintomática, apresentando manifestações clínicas em cerca de 20% dos indivíduos infectados. O quadro clínico observado inclui rash maculopapular frequentemente acompanhado de prurido, febre baixa, artralgia (principalmente nas articulações dos pés e mãos) e conjuntivite não purulenta. Mialgia, cefaleia, dor retro orbitária e astenia podem estar presentes, assim como edema periarticular, dor abdominal, náuseas e diarreia (BRASIL, 2015b; ZANLUCA et al., 2015; ESPINOZA, 2017).

O Ministério da Saúde define caso suspeito de zika como: “pacientes que apresentam exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia, edema periarticular”. O exantema pode estar presente em diversas doenças infecciosas, entre elas dengue e febre chikungunya, logo a necessidade do diagnóstico diferencial (BRASIL, 2015b; WEISSMANN et al., 2016).

Embora a doença tenda a ter evolução benigna, há relatos de complicações neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré, mielite transversa e meningite associados ao ZIKV. Foi registrado aumento na incidência de síndrome de Guillain-Barré, simultaneamente aos surtos de zika na Polinésia Francesa, Brasil, El Salvador, Colômbia, Suriname e Venezuela (KINDHAUSER et al., 2016; PUSTIGLIONE, 2016; SOUZA, 2016).

A relação de microcefalia em recém nascidos, malformações fetais e perdas fetais com a infecção pelo ZIKV em gestantes, inicialmente detectada em Pernambuco, também deve ser considerada. A partir da confirmação do surto de zika, a incidência de microcefalia no Brasil aumentou mais de 20 vezes em relação ao que seria previsto. RNA do ZIKV foi detectado em líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical e tecido cerebral. Foi observado, ainda, a capacidade do vírus em infectar e ultrapassar a barreira placentária podendo acometer o tecido nervoso em formação (PACHECO et al., 2015; CUGOLA et al., 2016; MARTINES et al., 2016; SALGE et al., 2016; WEISSMANN et al., 2016).

Em fevereiro de 2016, a OMS decretou a infecção por ZIKV uma emergência em saúde pública de preocupação mundial, em decorrência das alterações neurológicas reportadas e do surto de microcefalia, registrados no Brasil em 2015. Após redução considerável de casos de zika no Brasil, redução estimada em 95%, o Ministério da Saúde declarou o fim da Emergência Nacional em Saúde Pública por conta do ZIKV e sua associação com as consequências já relatadas logo em maio de 2017, 18 meses após decretação de emergência (GULLAND, 2016; BRASIL, 2017).

A patogênese do ZIKV ainda é pouco conhecida, pesquisas envolvendo esse flavivírus passaram a ser contundentemente realizadas após o surto ocorrido no Brasil, que gerou uma alerta e preocupação mundial.

Alterações hematológicas na zika

Laboratorialmente, na grande maioria das vezes, a zika não provoca alterações hematológicas significativas. Dados relativos a estas alterações hematológicas e bioquímicas na doença causada pelo ZIKV mostram-se raros na literatura e, além disso, discordantes. No entanto, faz-se necessário a solicitação de

tais exames, como o hemograma, a fim do diagnóstico diferencial entre dengue e chikungunya (BRASIL, 2015b; WEISSMANN et al., 2016).

Em estudos realizados por Fantinato e colaboradores (2016) nos primeiros casos investigados de febre pelo vírus Zika confirmados nos municípios de Barra do Corda (MA), São Luís (MA), João Pessoa (PB) e Natal (RN), na maioria dos hemogramas não foram observadas alterações relacionadas à contagem de plaquetas, leucócitos e hematócrito. Neste estudo também foi observada a ocorrência de casos de dengue. A dengue, podendo causar alterações hematológicas detectáveis por hemograma.

Zammarchi e colaboradores (2015) relataram os dois primeiros casos de infecções pelo ZIKV confirmadas em laboratório importadas para a Itália da Polinésia Francesa. Um paciente apresentou leucopenia com monocitose relativa e trombocitopenia, o outro apresentou contagem sanguínea normal.

Assim como na dengue e chikungunya, na zika os achados são inespecíficos, no entanto mais discretos quando comparados aos demais. Relata-se desde inalterações, tanto na contagem de leucócitos e plaquetas, quanto no hematócrito, até discreta a moderada leucopenia, linfocitose relativa e trombocitopenia, embora incomuns (LUZ et al., 2015; PACHECO et al., 2015; PINTO JUNIOR et al., 2015; ESPINOZA, 2017).

4. CONCLUSÃO

A dengue, chikungunya e zika apresentam-se como enfermidades de preocupação mundial, sendo um grave problema de saúde pública. Os sinais e sintomas relativos a estas arboviroses são bem semelhantes, interferindo, assim, no diagnóstico clínico dessas doenças.

Dessa forma, as alterações hematológicas mostram-se importantes aliadas tanto no diagnóstico diferencial quanto nas condutas clínicas a serem tomadas, tendo grande contribuição frente à ocorrência de possíveis casos críticos da doença. Observou-se que as alterações hematológicas mais intensas, relatadas na literatura, foram na dengue, em que apresenta em sua grande maioria leucopenia e trombocitopenia no hemograma. Na febre chikungunya estas alterações também são encontradas, porém de forma mais branda; a febre zika, por sua vez, tende a apresentar hemograma normal.

Essas arboviroses e seus mecanismos ainda não são compreendidos totalmente, necessitando de mais estudos esclarecedores. Mais pesquisas voltadas a estes vírus e suas alterações hematológicas, envolvendo ainda a evolução cronológica da doença devem ser realizadas, estas ainda são escassas. Ressaltando que tais alterações hematológicas podem variar de acordo com a região e comunidade estudada, uma vez que fatores como a genética do vírus e a resposta imune entre os indivíduos são distintas.

REFERÊNCIAS

ARAGÃO, E. P. S.; OLIVEIRA, O. M. N. P. F.; FERREIRA, E. C. P. M.; SOUZA, T. A. Estudo das alterações hematológicas dos pacientes com diagnóstico sorológico de dengue de um hospital privado em Santos–SP. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 9, n. 16, p. 10-17, 2013.

AZEVEDO, R. S. S.; OLIVEIRA, C. S.; DA COSTA, P. F. Risco do chikungunya para o Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 49, p. 58, 2015.

AZIN, F. R. F. G. **Dinâmica do perfil hematológico e bioquímico dos pacientes com dengue internados no Hospital São José de Doenças Infecciosas em Fortaleza–Ceará no período de janeiro a maio de 2008**. 2010. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2010.

BARROS, L. P. S.; IGAWA, S. E. S.; JOCUNDO, S. Y.; BRITO JUNIOR, L. C. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 5, p. 363-366, 2008.

BASARAB, M.; BOWMAN, C.; AARONS, E. J.; CROPLEY, I. Vírus da Zika. **BMJ**, v. 352, n. i1049, p. i1049, 2016.

BESERRA, S. R.; MELO, P. A. M. Perfil clínico e sorológico de pacientes portadores de febre da chikungunya no município de Juazeiro do Norte, Ceará. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. S62-S63, 2017.

BORGHERINI, G.; POUBEAU, P.; JOSSAUME, A.; GOUIX, A.; COTTE, L.; MICHAULT, A.; ARVIN-BEROD, C.; PAGANIN, F. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 4, p. 469-475, 2008.

BOTTIEAU, E.; VAN ESBROECK, M.; CNOPS, L.; CLERINX, J.; VAN GOMPEL, A. Chikungunya infection confirmed in a Belgian traveller returning from Phuket (Thailand). **Eurosurveillance**, v. 14, n. 25, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. 58 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. 55p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 816 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus Chikungunya no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 100 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência Nacional para Epidemias de Dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. 42 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Nota informativa – Assunto: Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica. **Chikungunya: Manejo Clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 78 p.

CABRAL, C. M. V.; BORGES, R. C. Main clinical and laboratory changes in patients with dengue virus infection. **Simpósio de TCC e Seminário de IC**, v. 2, p. 391, 2016.

CAMPOS, C. A. **Febre Chikungunya: aspectos clínicos e moleculares**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, UniCEUB, 2016.

CASTILHO, B. M.; SILVA, M. T.; FREITAS, A. R. R.; LOPES, L. C. CS. Fatores associados a plaquetopenia em casos confirmados de dengue: estudo de caso-controlado. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 2, 2016.

CASTRO, A. P. C. R.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. S. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Revista Dor**, v. 17, n. 4, p. 299-302, 2016.

CHOPRA, A.; ANURADHA, V.; GHORPADE, R.; SALUJA, M. Acute Chikungunya and persistent musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year

prospective rural community study. **Epidemiology & Infection**, v. 140, n. 5, p. 842-850, 2012.

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **Journal of virology**. 2006;80(23):11418 - 31.

CUGOLA, Fernanda R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 267, 2016.

DICK, G. W. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 521-534, 1952.

DUARTE, Maria do Carmo Menezes Bezerra et al. Chikungunya infection in infants. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 16, p. S63-S71, 2016.

DUFFY, Mark R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.

DUPONT-ROUZEYROL, M.; CARO, V.; GUILLAUMOT, L.; VAZEILLE, M.; D'ORTENZIO, E.; THIBERGE, J. M.; BAROUX, N.; GOURINAT, A. C.; GRANDADAM, M.; FAILLOUX, A. B. Myrielle et al. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 12, n. 12, p. 1036-1041, 2012.

ESPINOZA, M. M. Aspectos clínicos de la infección por el virusa zika. In: **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 78, n. 1, p. 79-82, 2017.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma: manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

FANTINATO, Francieli Fontana Sutile Tardetti et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, n. ahead, p. 0-0, 2016.

FARIA, R. J.; BAZONI, P. S. Alterações no hemograma de pacientes com dengue no município de São José do Calçado, ES, Brasil. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 4, p. 241-246, 2016.

FAYE, Oumar et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 1, p. e2636, 2014.

FERREIRA, J. D. **Febre chikungunya no Brasil: uma revisão de seus aspectos patogênicos e epidemiológicos**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, 2016.

GARCIA; A. C. P. R.; SANTOS; J. L. C.; BATISTA; L. B.; SANCHES, L. R. R.; HAMDEN, N. R.; GAGLIANI, L. H. Dengue: aspectos epidemiológicos, clínicos e diagnóstico laboratorial. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 172, 2016.

GULLAND, A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. **BMJ**, v. 352, n. i657, 2016.

HERMES PARDINI. **Boletim técnico: Vírus Chikungunya**. 2014. Disponível em: <https://www3.hermespardini.com.br/repositorio/media/site/profissionais_da_saude/boletins_tecnicos/virus_chikungunya.pdf>. Acesso em: setembro, 2017.

HUBERT, B.; HALSTEAD, S. B. Dengue 1 virus and dengue hemorrhagic fever, French Polynesia, 2001. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 8, 2009.

IBÁÑEZ-BERNAL, S.; BRISENO, B.; MUTEBI, J. F.; ARGOT, E.; RODRIGUEZ, G.; MARTINEZ-CAMPOS, C.; PAZ, R.; FUENTE-SAN ROMAN, P.; TAPIA-CONYER, R.; FLISSER, A. First record in America of *Aedes albopictus* naturally infected with dengue virus during the 1995 outbreak at Reynosa, Mexico. **Medical and veterinary entomology**, v. 11, n. 4, p. 305-309, 1997.

JAMPANGERN, W.; VONGTHOUNG, K.; JITTMITTRAPHAP, A.; WORAPONGPAIBOON, S.; LIMKITTIKUL, K.; CHUANSUMRIT, A.; TARUNOTAI, U.; CHONGSA-NGUAN, M. Characterization of atypical lymphocytes and immunophenotypes of lymphocytes in patients with dengue virus infection. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 25, n. 1, p. 27, 2007.

KINDHAUSER, Mary Kay et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675-686C, 2016.

KULARATNE, S. A. M.; GIHAN, M. C.; WEERASINGHE, S. C.; GUNASENA, S. Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006–07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. **Postgraduate medical journal**, v. 85, n. 1005, p. 342-346, 2009.

LEE, V. J.; CHOW, A.; ZHENG, X.; CARRASCO, L. R.; COOK, A. R.; LYE, D. C.; NG, L.; LEO, Y. Simple clinical and laboratory predictors of Chikungunya versus dengue infections in adults. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 6, n. 9, p. e1786, 2012.

LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V.; VIEIRA, R. M. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 785-788, 2015.

MACEDO, N. V.; SILVA, C. I. B.; RAMOS, M.; FACCO, P. U.; CIACCIA, M. C.; RULLO, V. E. V. A ocorrência da transmissão do Zika vírus através do leite materno. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 34, p. 135-141, 2017.

MACEDO, N. V.; SILVA, C. I. B.; RAMOS, M.; FACCO, P. U.; CIACCIA, M. C.; RULLO, V. E. V. A ocorrência da transmissão do Zika vírus através do leite materno. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 14, n. 34, p. 135-141, 2017.

MALLET, H.; VIAL, A.; MUSSO, D. Bilan de l'épidémie à virus Zika en Polynésie française, 2013–2014. **BISES (Bulletin d'information sanitaire épidémiologique et statistique)**, v. 13, p. 1-5, 2015.

MANIERO, V. C.; SANTOS, M. O.; RIBEIRO, R. L.; OLIVEIRA, P. A. C.; SILVA, T. B.; MOLERI, A. B.; MARTINS, I. R.; LAMAS, C. C.; CARDOZO, S. V. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 1, 2016.

MAROUN, S. L. C.; MARLIERE, R. C. C.; BARCELLUS, R. C.; BARBOSA, C. N.; RAMOS, J. R. M.; MOREIRA, M. E. L. Case report: vertical dengue infection. **Jornal de pediatria**, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008.

MARTINES, Roosecelis Brasil et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016.

MARTÍNEZ, R. A.; DÍAZ, F. A.; VILLAR, L. A. Evaluation of the World Health Organization clinical definition of dengue. **Biomedica**, v. 25, n. 3, p. 412-416, 2005.

MAVALE, M.; PARASHAR, D.; SUDEEP, A.; GOKHALE, M.; GEEVAGHESE, G.; ARANKALLE, V.; MISHRA, A. C. Venereal transmission of chikungunya virus by *Aedes aegypti* mosquitoes (Diptera: Culicidae). **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, n. 6, p. 1242-1244, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 25, 2017. **Bol Epidemiol**, v. 48, n. 20, 2017

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 3, p. 487-524, 2016.

NETO, A. S. L.; NASCIMENTO, O. J.; SOUSA, G. S.; LIMA, J. W. O. Dengue, zika and chikungunya - Challenges for vector control given the occurrence of three arboviruses – Part I. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-72, 2015.

NETO, V. L. S. Elaboração e implementação de ferramenta educativa com ênfase na dengue, zika e chikungunya: relato de experiência. **Revista Extendere**, v. 4, n. 1, 2016.

NUNES, J. S. **Dengue: Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

OLIVEIRA, A. C. S.; TERRA, A. P. S.; SILVA-TEIXEIRA, D. N.; DULGHEROFF, A. C. B.; FERREIRA, D. A.; ABREU, M. T. C. L.; MARTINS, P. R. J. Alterações do hemograma no diagnóstico de dengue: um estudo de 1.269 casos na cidade de Uberaba, Minas Gerais. **Revista de Patologia Tropical**, v. 41, n. 4, 2012.

OLIVEIRA, E. C. L.; PONTES, E. R. J. C.; CUNHA, R. V.; FRÓES, I. B.; NASCIMENTO, D. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 682-685, 2009.

OLIVEIRA, T. C.; RAMOS, F. J. **A epidemia da Dengue / Dengue Hemorrágica no Distrito Federal, 2012/2015**. Disponível em:<http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/86a4ff68f7c042dbde4f1c4f98f02afb.pdf>. Acesso em: Setembro, 2017.

OLSON, J. G.; KSIAZEK, T. G.; SUHANDIMAN; TRIWIBOWO. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 3, p. 389-393, 1981.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition**. Geneva: World Health Organization, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control**. Geneva: World Health Organization, 1997.

OSANAI, C. H. **A epidemia de dengue em Boa Vista, Território Federal de Roraima, 1981-1982**. 1984. Tese de Doutorado. Escola Nacional de Saúde Pública, 1984.

PACHECO, E.; NORAMBUENA, G.; OLIVARES, C.; LUPPI, N.; GAETE, G. Virus Zika: epidemiología, manifestaciones clínicas y prevención. **Rev. Hosp. Clin. Univ. Chile**, v. 26, n. 4, p. 277-284, 2015.

PESARO, A. E.; D'AMICO, E.; ARANHA, L. F. C. Dengue: manifestações cardíacas e implicações na terapêutica antitrombótica. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 2, p. e12-5, 2007.

PETERSEN, Emily E. et al. Update: interim guidance for health care providers caring for women of reproductive age with possible Zika virus exposure—United States, 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016.

PINTO JÚNIOR, V. L.; LUZ, K.; PARREIRA, R.; FERRINHO, P. 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. **Rev Bras Med Trab.[internet]**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2016.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika territory, in 1952–1953. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, n. 1, p. 28-32, 1955.

ROUGERON, V.; SAM, I. C.; CARON, M.; NKOGHE, D.; LEROY, E.; ROQUES, P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. **Journal of clinical Virology**, v. 64, p. 144-152, 2015.

SALGE, A. K. M.; CASTRAL, T. C.; SOUSA, M. C. D.; SOUZA, R. R. G.; MINAMISAVA, R.; SOUZA, S. M. B. D. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Rev. Eletr. Enf. [Internet]**, v. 18, p. e1150, 2016.

SANTOS, D. N.; AQUINO, E. M. L.; MENEZES, G. M. S.; PAIM, J. S.; SILVA, L. M. V.; SOUZA, L. E. P. F.; TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L. Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya. **Observatório de Análise Política em Saúde**, 2016.

SIMON, M. W. The atypical lymphocyte. **International Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 20-22, 2003.

SISSOKO, D.; MALVY, D.; EZZEDINE, K.; RENAULT, P.; MOSCETTI, F.; LEDRANS, M.; PIERRE, V. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 3, p. e389, 2009.

SMITHBURN, K. C. Studies on certain viruses isolated in the tropics of Africa and South America. Immunological reactions as determined by cross-neutralization tests. **The Journal of Immunology**, v. 68, n. 4, p. 441-460, 1952.

SOUZA, L. J. D.; REIS, A. F. F.; ALMEIDA, F. C. R. D.; SOUZA, L. A. D.; ABUKATER, M.; GOMES, M. A. E.; ABICAIR, O. A.; GONÇALVES, P. A. Alteration in the erythrocyte sedimentation rate in dengue patients: analysis of 1,398 cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 472-475, 2008.

SOUZA, L. J. **Dengue, Zika e Chikungunya: diagnóstico, tratamento e prevenção**. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2016. 204 p.

THIBERVILLE, S. D.; BOISSON, V.; GAUDART, J.; SIMON, F.; FLAHAULT, A.; LAMBALLERIE, X. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 7, n. 1, p. e2004, 2013.

WEISSMANN, P. R. O.; CYRILLO, M. A.; CIMERMAN, S. **Guia de manejo da infecção pelo vírus Zika**. Sociedade Brasileira de Infectologia, Associação Médica Brasileira, 2016.

XAVIER, A. L. R.; FREITAS, M. S.; LOUREIRO, F. M.; BORGHI, D. P.; KANAA, S. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. **J. bras. med**, v. 102, n. 2, 2014.

ZAMMARCHI, L.; STELLA, G.; MANTELLA, A.; BARTOLOZZI, D.; TAPPE, D.; GÜNTHER, S.; OESTEREICH, L.; CADAR, D.; MUNOZ-FONTELA, C.;

BARTOLONI, A.; SCHMIDT-CHANASIT, J. 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.

ZANLUCA, C.; MELO, V. C. A. D.; MOSIMANN, A. L. P.; SANTOS, G. I. V. D.; SANTOS, C. N. D. D.; LUZ, K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.