

Diagnóstico Laboratorial dos Vírus Zika e Dengue em Pacientes com Suspeita de Arboviroses

Laboratory Diagnosis of Zika and Dengue Viruses in Patients with Suspected Arboviruses

Monalyza Borges de Oliveira Camargo¹, Fernanda de Oliveira Feitosa de Castro¹,
Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer^{1*}

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Resumo: O vírus da dengue (DENV) e da Zika (ZIKV) são flavivírus pertencentes a família Flaviviridae. Estes vírus podem ser transmitidos pelo mesmo vetor e a presença dos quatro sorotipos do DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) e do ZIKV em cocirculação, em determinada região demográfica, favorece o surgimento de novas e significativas epidemias de infecções por essas arboviroses. Este estudo teve como objetivo identificar infecções pelo ZIKV e DENV em indivíduos com sinais e sintomas de infecção por arbovírus. A população do estudo consistiu de 30 indivíduos atendidos em unidades de pronto atendimento de saúde na cidade de Goiânia - Goiás, durante o período de maio a julho de 2018, apresentando sintomatologia de arbovirose. Foram utilizadas amostras de plasma para detecção viral, testes sorológicos e hemogramas. A detecção viral foi realizada por meio da reação da cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR). A detecção de anticorpos IgM e IgG foi realizada por testes imunocromatográficos. Entre os indivíduos do estudo 11 (37%) eram homens e 19 (63%) mulheres, com média de idade de 30 anos nos dois grupos. Foram confirmados 14 (47%) casos de DENV, sendo que, 12 amostras apresentaram o subtipo do DENV-2 e 2 amostras subtipo do DENV-3. Entre os indivíduos confirmados para DENV os sinais e sintomas mais encontrados foram febre (93%), artralgia (80%), cefaleia (80%), exantema (80%), mialgia (80%) e prostração (80%). Na avaliação do hemograma, no grupo confirmado para infecção pelo DENV, a leucopenia representou a alteração mais observada (72%). Não houveram casos de IgM e RT-PCR positivos para ZIKV. Destes, dois indivíduos apresentaram IgG positivo, indicando infecção pregressa pelo ZIKV. A dengue ainda se configura como um grave e importante problema de saúde pública, necessitando de diagnósticos mais rápidos para início de tratamento correto.

Palavras-chave: Zika. Dengue. RT-PCR.

Abstract: Dengue virus (DENV) and Zika virus (ZIKV) are flaviviruses belonging to the Flaviviridae family. These viruses can be transmitted by the same vector and the presence of the four serotypes of DENV (DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4) and ZIKV in co-circulation, in a given demographic region, favors the emergence of new and significant epidemics of infections by these arboviruses. This study aimed to identify ZIKV and DENV infections in individuals with signs and symptoms of arbovirus infection. The study population consisted of 30 individuals attended at emergency health care units in the city of Goiânia - Goiás, during the period from May to July 2018, presenting symptoms of arboviruses. Plasma samples were used for viral detection, serological tests and blood counts. Viral detection was performed using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Detection of IgM and IgG antibodies was performed by immunochromatographic tests. Among the study subjects, 11 (37%) were men and 19 (63%) were women, with a mean age of 30 years in both groups. Fourteen (47%) cases of DENV were confirmed, with 12 samples having the DENV-2 subtype and 2 samples having the DENV-3 subtype. Among individuals confirmed for DENV, the most common signs and symptoms were fever (93%), arthralgia (80%), headache (80%), rash (80%), myalgia (80%) and prostration (80%). In the blood count evaluation, in the group confirmed for DENV infection, leukopenia represented the most observed alteration (72%). There were no cases of positive IgM and RT-PCR for ZIKV. Of these, two individuals had positive IgG, indicating previous ZIKV infection. Dengue is still configured as a serious and important public health problem, requiring faster diagnoses to start correct treatment.

Keywords: Zika. Dengue. RT-PCR.

DOI 10.18224/evs.v49i1.7449

*Autor(a) correspondente: aracipfrimer@gmail.com

Recebido: junho, 2019 | Aceito: setembro, 2021 | Publicado: dezembro, 2022.

 Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons. Atribuição Sem Derivações 4.0 CC BY-NC-ND.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico adequado da infecção por dengue (DENV) se tornou mais complexo com a introdução de novos arbovírus circulantes, como por exemplo, o vírus da Zika (ZIKV) (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2019). Ambos fazem parte do gênero *Flavivirus* pertencentes a família *Flaviviridae*. Eles pertencem ao grupo IV da classificação de Baltimore, em que o material genético viral é formado por apenas uma única fita de RNA senso positivo, que é similar ao RNA mensageiro humano e por isso facilmente transcrito e traduzido pelos ribossomos em proteínas virais, que serão utilizadas para a montagem de novos vírus (BALTIMORE, 1971). No entanto, apesar da introdução dessas novas arboviroses, a dengue é a infecção que apresenta o maior número de casos e também o arbovírus mais letal, porém seu tratamento é relativamente simples (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2019).

Atualmente, circulam os quatro sorotipos da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) entre os países das Américas juntamente com o ZIKV (LOPES; LINHARES; NOZAWA, 2014; FÉLIX et al, 2017). A principal via de transmissão dos dois arbovírus é por meio da picada da fêmea do mosquito pertencente ao gênero *Aedes*. No caso do ZIKV outras vias potenciais de transmissão já foram identificadas como a via sexual, congênita, sanguínea e por meio do leite materno (PETERSEN et al, 2016; DUPONT-ROUZEYROL et al, 2016).

Os sinais e sintomas das duas arboviroses são inespecíficos caracterizados por febre baixa, cefaleia, dores musculares e articulares nas pequenas articulações das mãos e pés, conjuntivite não purulenta, dor ocular, prostração e exantema maculopapular pruriginoso, sendo que essas manifestações na infecção pelo DENV são mais intensas e nas infecções pelo ZIKV mais brandas com os sintomas regredindo em torno de 2 a 7 dias a partir do início dos sintomas (AZIZ et al, 2016).

O Brasil é o país mais afetado em números de casos da DENV. No ano de 2012 foi observado um aumento na proporção de casos de febre hemorrágica da dengue, em menores de 15 anos de idade (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2012). De acordo com a última atualização epidemiológica da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) sobre

dengue, foram notificados 560.586 casos de dengue na Região das Américas no ano de 2018, sendo 3.535 casos de dengue grave e 336 mortes. Já nas primeiras seis semanas do ano de 2019, foram notificados quase 100 mil casos de dengue no Brasil, sendo 632 de dengue grave e 28 óbitos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2019).

A presença de todos os sorotipos em determinada região demográfica favorece o surgimento de novas e significativas epidemias de dengue com formas graves. Além disso, com o crescimento populacional, ocorre um aumento no número de indivíduos suscetíveis aos vírus circulantes ou que tenham anteriormente circulado, favorecendo a mudança na expressão da doença para casos graves e acometimento maior entre as crianças (TEIXEIRA et al, 2009).

A circulação de quatro sorotipos simultaneamente, complexidade de controle do vetor, dificuldade de garantia de acesso ao sistema de saúde, inexistência de vacinas e tratamento específico pode possibilitar o início de novas epidemias, bem como um aumento das formas graves da doença, o que favorece também o aumento do risco de óbitos pela infecção por DENV (RODRIGUEZ-BARRAQUER et al, 2011; RIBEIRO, 2015).

A transmissão do ZIKV pela via congênita é um problema de saúde pública preocupante, pois está relacionada à doenças do sistema nervoso central em recém nascidos. Dentre essas doenças está inserida a microcefalia, principalmente quando a infecção ocorre no primeiro trimestre gestacional (PETERSEN et al, 2016). Devido a infecção do ZIKV ter sido associada com a má formação congênita, foi declarado estado de emergência nas regiões endêmicas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Também não existem métodos de imunização contra o ZIKV, dessa forma, o diagnóstico precoce do vírus é fundamental para a prevenção da difusão da doença (ARAÚJO; FERREIRA; NASCIMENTO, 2016).

O diagnóstico diferencial entre as arboviroses representa um grande problema devido a reação sorológica cruzada entre estes arbovírus. Em regiões onde ocorre a transmissão da DENV e a circulação do ZIKV está ativa, é necessário um diagnóstico diferencial efetivo, para um atendimento e tratamento ideal ao paciente e até mesmo para uma vigilância epidemiológica precisa. A reação cruzada usando amostras de soro de pacientes com infecção aguda pelo ZIKV em

testes de dengue NS1 (ELISA e imunocromatografia) teria consequências clinicamente significativas para o paciente. Os testes atuais de anticorpos anti-ZIKV não são capazes de distinguir de forma confiável a infecção pelo ZIKV de outras infecções por flavivírus (MATHÉUS et al, 2016; FÉLIX et al, 2017).

Devido a presença de diferentes arbovírus em cocirculação e por apresentarem como principal via de transmissão o mesmo vetor, o trabalho teve como objetivo a confirmação de infecções por DENV ou ZIKV em indivíduos com sintomatologia de infecção por arbovírus no município de Goiânia – Goiás usando teste de diagnóstico molecular e teste sorológico imunocromatográfico.

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Recrutamento dos indivíduos do estudo

Foram incluídos no estudo 30 indivíduos, em atendimento em Unidades de Pronto Atendimento Básico de Saúde na cidade de Goiânia - Goiás, apresentando sintomatologia de infecção por arbovírus no período de maio a junho de 2018. Antes da coleta das amostras de sangue os indivíduos expressaram sua concordância em participar voluntariamente desse estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi autorizado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás) sob parecer CAAE: 46073815.9.0000.00370).

2. Coleta das amostras de sangue

Foram coletados de cada paciente 10 mL de sangue por punção venosa utilizando tubo estéril de coleta com anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Após a coleta, foi realizado o hemograma por método automático (aparelho Sysmex; modelo: XE 2100D) no laboratório de análises clínicas da PUC-Goiás.

3. Extração do RNA viral do plasma

O RNA total foi obtido a partir do plasma dos pacientes pelo kit QIAamp®Viral RNA Mini (QIAGEN, Hilden, Alemanha) conforme instruções do fabricante.

4. Avaliação viral (DENV e ZIKV) por RT-PCR em tempo real

O RT-PCR em tempo real foi realizado de acordo com Lanciotti et al., 2007, conforme preconizado pelo CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA). Desenvolvido segundo as recomendações do CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) e que apresenta como gene alvo de amplificação a poliproteína 5'UTR.

5. Avaliação das infecções por testes imunocromatográficos

Para a pesquisa da presença de anticorpos do tipo IgM e IgG foram utilizados testes imunocromatográficos no analisador de imunoensaio de bancada SD Biosensor (ECO F-line – Eco Diagnóstica).

6. Análise dos dados

A coleta de dados foi realizada por meio de questionário padronizado, semiestruturado, elaborado especialmente para a investigação, contemplando variáveis sociodemográficas, data de início dos sintomas até a data da coleta dos materiais biológicos, sinais e sintomas. As entrevistas foram realizadas pela equipe de colaboradores do Núcleo de Estudo e Pesquisas Imunológicas (NEPY), no momento do atendimento do indivíduo. Os resultados foram avaliados por análises manuais por meio do programa Microsoft Office Excel 2007 e Microsoft Office Word 2007.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Características sociais dos indivíduos do estudo

Do total dos 30 indivíduos com sinais e sintomas de infecção por arbovírus, 37% (11 casos) eram do gênero masculino e 63% eram do gênero feminino, sendo que 14 indivíduos foram confirmados com infecção por DENV por RT-PCR. Destes, 6 eram do gênero masculino e 8 do gênero feminino. Não houve indivíduos confirmados com infecção por ZIKV, sendo que as amostras foram negativas por RT-PCR em tempo real. Obtivemos 16 casos sintomáticos sem confirmação para ZIKV ou DENV. No entanto, mes-

mo que o número absoluto de casos confirmados no grupo feminino foi maior do que no grupo masculino, as mulheres representaram 43% de casos confirmados e os homens representaram 57% dos casos confirmados, levando em consideração o total de indivíduos nos grupos masculino e feminino. Assim, o número de casos confirmados foi mais representativo nos indivíduos do gênero masculino. Segundo outros estudos, a prevalência de infecções por DENV é maior no grupo de mulheres (NASCIMENTO et al, 2015). No entanto, nosso resultado é divergente de outras pesquisas provavelmente pelo número menor de indivíduos participantes do estudo.

Quanto à faixa etária, no grupo dos indivíduos confirmados com infecções por DENV a média da idade apresentada foi de 30 anos para os homens e de 33 anos para mulheres. Em um estudo realizado no município de Mossoró-RN, observou-se prevalência de casos confirmados notificados na faixa etária de 21-40 anos (BESSA JUNIOR et al, 2013). A média da faixa etária representada no nosso grupo de estudo são de adultos com capacidade produtiva, podendo a doença impactar negativamente nas atividades laborais e socioeconômicas da população nas regiões endêmicas. Os dados sociais estão representados na tabela 1.

Tabela 1. Características sociais dos pacientes

Categoria	Total de pacientes (n=30) 100%	DENV confirmados (n=14) 47%	DENV Não confirmados (n=16) 53%
Gênero			
Masculino	11 (37%)	6 (20%)	5 (16%)
Feminino	19 (63%)	8 (27%)	11 (37%)
Idade (anos)			
Masculino (±DP)	30 (±10)	30 (±12)	30 (±7)
Feminino (±DP)	30 (±17)	33 (±20)	29 (±15)

2. Sinais e sintomas

Foram observados vários sinais e sintomas nos indivíduos do estudo característicos de infecção por arbovírus. Dentre os principais sinais e sintomas apresentados os mais frequentes foram cefaleia (85%), febre (73%), prostração (73%), exantema (67%), artralgia (60%) e mialgia (60%). Esses são sinais inespecíficos encontrados em infecções por arbovírus em geral que variam de intensidade. As manifestações clínicas das arboviroses em seres humanos podem variar desde doença febril indiferenciada, moderada ou grave, erupções cutâneas e artralgia, a síndrome neurológica e hemorrágica. A síndrome hemorrágica é uma das síndromes mais graves evidenciada pela presença de petéquias, hemorragia e choque combinado com uma redução intensa de plaquetas. A sintomatologia apresentada nos indivíduos do nosso estudo também

foi relatada em outras investigações epidemiológicas (LOPES; LINHARES; NOZAWA, 2014; PEREIRA et al, 2018). A OPAS orienta que quando houver dificuldade no diagnóstico clínico de infecção por DENV ou ZIKV, recomenda-se o tratamento indicado para dengue antes da comprovação laboratorial. Também é recomendado o monitoramento diário ou a cada 48 horas para detecção de sinais sérios de alerta principalmente durante a fase crítica da doença (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2019).

Outras características clínicas também foram encontradas nos indivíduos confirmados com infecção pelo DENV como representados na Tabela 2.

Tabela 2. Sinais e sintomas dos pacientes do estudo

	Sinais e sintomas de todos os casos	Sinais e sintomas dos casos confirmados
	(N=30)	(N=14)
Artralgia	60%	80%
Cefaleia	85%	80%
Diarreia	13%	7%
Dor de ouvido	13%	14%
Dor nas costas	63%	57%
Dor retro-orbital	47%	43%
Edema	20%	7%
Exantema	67%	80%
Febre	73%	93%
Gânglios enfiados	10%	7%
Hiperemia conjuntival	20%	29%
Mialgia	60%	80%
Náuseas	43%	43%
Prostração	73%	80%
Prurido	37%	21%
Vômitos	20%	0%
Outros	17%	29%

Obs: Outros = mal estar, boca amarga, coceira, calafrios, dor nas pernas, tosse e dor de garganta.

3. Sorotipos da DENV

Dos 14 indivíduos confirmados com infecção por DENV, 12 apresentaram infecção pelo sorotipo DENV-2 (com 86% dos casos confirmados) e 2 indivíduos apresentaram infecção pelo sorotipo DENV-3 (com 14% dos casos confirmados). Os sorotipos para DENV-1 e DENV-4 não foram detectados nas amostras coletadas.

A diferenciação dos subtipos de DENV nas infecções é de suma importância devido a patogenicidade apresentada por cada um dos subtipos (LOPES; LINHARES; NOZAWA, 2014) e nas consequências que podem ocorrer no caso de uma epidemia. Além disso, a infecção por mais de um sorotipo, resultante da circulação de dois vírus no período estudado, deve ser pesquisada considerando a possibilidade de casos de dupla infecção conforme observado por Rocco et al., em amostra de soro de uma paciente com sintomatologia de infecção por arbovirose. Na amostra foi possível detectar a presença dos subtipos de DENV-1 e 2. Assim, seria possível supor que mosquitos infectados com os dois sorotipos possam transmitir ambos os vírus em áreas endêmicas (AZIZ et al, 2016). Também foi observado no nosso estudo que as regiões de domicílio dos indivíduos confirmados para infecção por DENV eram em regiões urbanas. Os resultados para os quatro sorotipos do DENV foram avaliados e estão expressos na tabela 3.

Tabela 3. Sorotipos da DENV detectados por RT-PCR

Sorotipo	Dengue Positivo
1	0 (0%)
2	12 (86%)
3	2 (14%)
4	0 (0%)

4. Distribuição dos indivíduos do estudo por região de moradia

Dos trinta indivíduos participantes do estudo, 40% (12 casos) eram moradores do município de Goiânia-Goiás e 60% (18 casos) tinham moradia no município de Aparecida de Goiânia-Goiás, sendo que, 50% (7 casos) dos indivíduos positivos para infecção por DENV eram provenientes do município de Goiânia e os outros 50% (7 casos) eram de Aparecida de Goiânia.

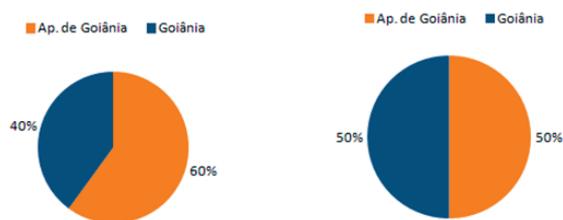


Figura 1. Percentagem de pacientes por região. Na cor azul, Goiânia (gráfico esquerdo – distribuição de todos os pacientes). Na cor alaranjada, Aparecida de Goiânia (gráfico direito – distribuição dos pacientes positivos).

5. Determinação de RT-PCR para DENV e detecção de IgM e IgG nas amostras de plasma

Dos 14 indivíduos confirmados por RT-PCR para infecção por DENV, 6 apresentaram testes negativos tanto para IgM quanto IgG, 1 era positivo IgM, demonstrando assim primo-infecção. 2 eram positivos IgM/IgG, 5 eram positivos IgG, demonstrando infecção pregressa.

Dos 16 indivíduos não confirmados por RT-PCR para infecção por DENV, 6 apresentaram testes negativos tanto para IgG quanto para IgM, 2 eram po-

sitivos para IgM/IgG, 8 indivíduos apresentaram teste positivos para IgG demonstrando infecção pregressa. Os testes soronegativos representam os indivíduos sem proteção para os subtipos de DENV, estando esses indivíduos mais susceptíveis às infecções por DENV mais predominante em circulação, dada a difusão do vetor, principalmente onde existe aglomerados urbanos. Na tabela 4 estão expressos os resultados de RT-PCR e os testes imunocromatográficos de todos os indivíduos do estudo com suspeita de infecção por arbovírus.

Tabela 4. Detecção do vírus da Dengue por RT-PCR em tempo real e avaliação dos anticorpos IgM e IgG por testes rápidos em pacientes com suspeita de arboviroses

Amostras	RT - PCR em tempo real para DENV	IgM para DENV	IgG para DENV
1	-	+	+
2	+	-	-
3	-	-	+
4	+	-	-
5	-	-	-
6	+	+	-
7	+	-	+
8	-	-	+
9	+	-	+
10	+	+	+
11	-	+	+
12	+	-	-
13	+	+	+
14	+	-	+
15	-	-	-
16	-	-	+
17	+	-	-
18	-	-	-
19	-	-	+
20	-	-	-
21	-	-	-
22	-	-	+
23	-	-	+
24	+	-	+
25	+	-	+
26	-	-	+
27	-	-	-
28	-	-	+
29	+	-	-
30	+	-	-

Legenda: (+) = positivo / (-) = negativo

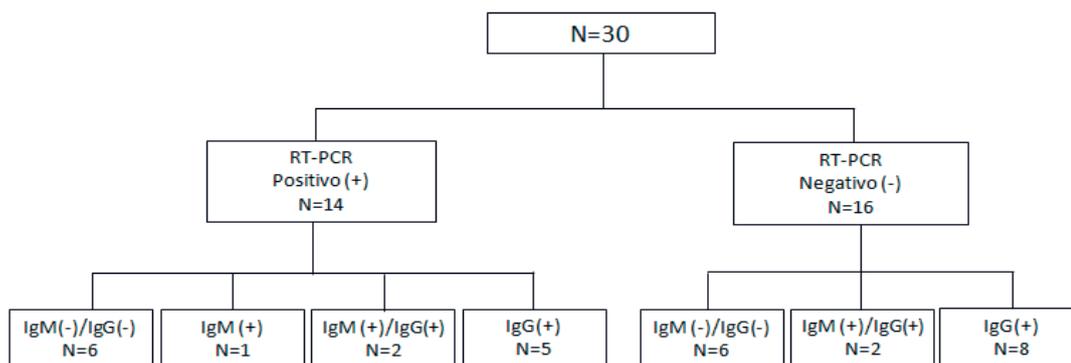


Figura 2. Esquematização dos grupos positivos e negativos confirmados para dengue por RT-PCR. Número de casos de sorologia positiva para IgM e IgG após confirmação por RT-PCR.

6. Determinação de RT-PCR para ZIKV e detecção de IgM e IgG nas amostras de plasma

Dos 30 indivíduos participantes do estudo, as amostras foram negativas por RT-PCR em tempo real. Não houveram indivíduos confirmados com infecção por ZIKV por meio do teste sorológico para detecção de IgM, no período da pesquisa, destes, dois indivíduos apresentaram IgG positivo, indicando infecção pregressa pelo ZIKV.

7. Análise dos hemogramas

O hemograma é o exame laboratorial mais utilizado para suporte ao diagnóstico da dengue. O percentual das alterações encontradas no hemograma está representada na figura 3. Dos indivíduos do estudo, 17% não apresentaram alteração no hemograma (Figura 3).

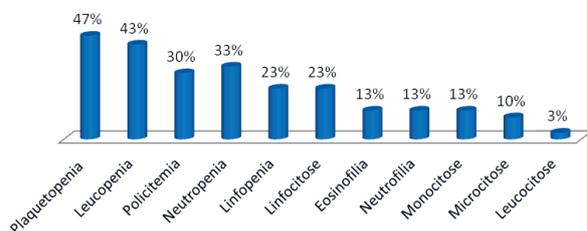


Figura 3. Alterações observadas a partir dos 30 pacientes analisados. Para o leucograma foi considerado os valores referencial da contagem relativa [%]

No grupo dos indivíduos confirmados para infecção pelo DENV, a leucopenia foi a alteração mais observada (72%) nos hemogramas. A leucopenia é uma alteração hematológica indicativa de infecção por vírus ou bactéria, que indica redução de leucócitos prin-

cipalmente de neutrófilos e linfócitos. A linfopenia e neutropenia representaram 35% e 30% das alterações encontradas nos hemogramas dos indivíduos confirmados para infecção por DENV, respectivamente (Figura 4). A leucopenia juntamente com valores crescentes do hematócrito e da hemoconcentração são achados clínicos importantes para caracterização da febre hemorrágica por dengue (BARBOSA; CALDEIRA-JÚNIOR, 2018). Também foi visto nas alterações hematológicas a presença de policitemia. A policitemia é o aumento anormal das células sanguíneas (principalmente de glóbulos vermelhos), como resultado de um aumento da produção pela medula óssea. O aumento pode ser relativo ou absoluto. O aumento relativo também conhecida como eritrocitose é causado por hemoconcentração, em que o aumento do hematócrito, da hemoglobina e hemácias pode significar uma severa desidratação (elevando os índices hematimétricos) (BARBOSA; CALDEIRA-JÚNIOR, 2018). Em relação a eosinofilia e reações alérgicas na dengue (coceira), os mediadores e mecanismos envolvidos no processo de sensibilização e dessensibilização às picadas do mosquito *Aedes aegypti*, são causadas por uma resposta alérgica à saliva do mosquito. Os leucotrienos e a interleucina-5 são mediadores que parecem estar envolvidos na inflamação eosinofílica em resposta aos componentes salivares do mosquito (NETO, 2018). Dos hemogramas com DENV confirmados, 7% não apresentaram nenhuma alteração. Não foi observado leucocitose (Figura 4). Pode-se concluir que a interpretação do hemograma, em caso de impossibilidade de realização de pesquisa

do RT-PCR ou IgM/IgG pode auxiliar no diagnóstico, porém somente com a execução do teste do RT-PCR ou NS1 (proteína viral) e IgM/IgG pode-se obter o resultado definitivo.

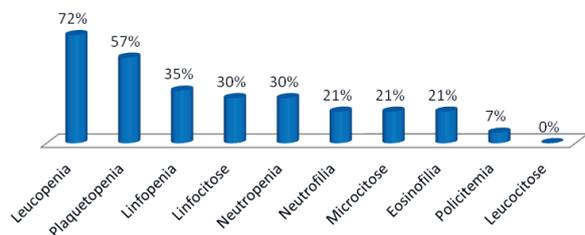


Figura 4. Alterações observadas a partir dos 14 pacientes confirmados para DENV. Para o leucograma foi considerado o valor da contagem relativa [%]

Mesmo com os avanços gerais nas medidas de prevenção, controle e combate, a dengue ainda se configura como um grave problema de saúde pública. Os

sintomas inespecíficos apresentados pelas infecções por arbovírus dificultam o diagnóstico clínico correto. Principalmente no caso do ZIKV que pode ocorrer reação cruzada nos testes sorológicos. Os estudos epidemiológicos e a adequada determinação clínica e laboratorial são importantes durante o curso de infecção. Portanto, é necessário conscientizar de forma mais eficaz a população sobre meios de prevenção da transmissão da DENV e ZIKV, estimular a participação dela nesse processo. Assim como investir mais na capacitação dos profissionais de saúde acerca do diagnóstico clínico e também laboratorial dessa enfermidade, melhorar os acessos aos serviços de saúde, principalmente da atenção primária, para que se tenham diagnósticos mais eficazes e possam atender às demandas conforme as necessidades da população e garantir a correta notificação dos casos da doença, monitoramento, tratamento e suporte adequados.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Lucas Masiêro; FERREIRA, Maria Lucia Brito; NASCIMENTO, Osvaldo JM. *Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil*. Publicado em: mar. 2016. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo, V. 74, n. 3, pp. 253-255. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000300013&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 maio 2019.
2. AZIZ, Hafsa et al. *Zika virus: Global health challenge, threat and current situation*. Publicado em: 10 de nov. 2016. Journal of Medical Virology. 89(6):943-951. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862008>. Acesso em: 21 de maio. 2019
3. BALTIMORE, David. *Expression of animal virus genomes*. Bacteriological Reviews. Publicado em: set. 1971. Vol. 35(3). pp. 235-41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC378387/>. Acesso em: 15 de maio. 2019
4. BARBOSA, Bruno Rafael Sousa; CALDEIRA-JÚNIOR, Antônio Marmoro de. *Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da dengue*. Revista de Divulgação Científica Sena Aires. V. 7. n. 3. 2018. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/view/318>. Acesso em: 15 de maio. 2019
5. BESSA JUNIOR, Francisco Narcísio et al. *Distribuição espacial da dengue no município de Mossoró, Rio Grande do Norte, utilizando o Sistema de Informação Geográfica*. Publicado em: set. 2013. Rev. bras. epidemiol., São Paulo, V. 16, n. 3, pp. 603-610. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2013000300603&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 21 de maio. 2019
6. DUPONT-ROUZEYROL, Myrielle et al. *Infectious Zika viral particles in breastmilk*. Publicado em: 01 de mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944028>. Acesso em: 15 de maio. 2019
7. FÉLIX, Alvina Clara et al. *Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute Zika virus infection*. Journal of Medical Virology. Publicado em: 23 de fev. 2017; Vol. 89(8), pp. 1477-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28229481>. Acesso em: 21 de maio 2019.
8. LANCIOTTI RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez et al.. *Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007*. Emerg Infect Dis. Publicado em: agosto de 2008, Vol. 14(8), pp. 1232-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646>. Acesso em: 15 de maio de 2019.

9. LOPES, Nayara; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho; NOZAWA, Carlos. *Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil*. Revista Pan-Amaz Saúde 2014; 5(3):55-64. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v5n3/v5n3a07.pdf>>. Acesso em: 15 de maio. 2019
10. MATHEUS, Séverine et al. *Specificity of dengue NS1 antigen in differential diagnosis of dengue and zika virus infection*. Publicado em: set. 2016. V. 22, No. 9. pp. 1691-3. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/305876526_Specificity_of_Dengue_NS1_Antigen_in_Differential_Diagnosis_of_Dengue_and_Zika_Virus_Infection>. Acesso em: 15 de maio. 2019
11. NASCIMENTO, Laura Branquinho do et al. *Caracterização dos casos suspeitos de dengue internados na capital do estado de Goiás em 2013: período de grande epidemia*. Publicado em: set. 2015. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 24, n. 3, pp. 475-484. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v24n3/2237-9622-ress-24-03-00475.pdf>>. Acesso em: 15 de maio. 2019
12. NETO, Leila Santos. *Mediadores e mecanismos envolvidos no processo de sensibilização e dessensibilização a picadas do mosquito Aedes aegypti*. 2018. Tese (Doutorado em Imunologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.
13. PETERSEN, Lyle R. et al. *Zika virus*. N Engl J Med. 2016 Apr 21;374(16):1552-63. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028561>>. Acesso em: 21 de maio. 2019
14. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE – OPAS. *OPAS recomenda que países da América Latina e do Caribe se preparem para possíveis surtos de dengue*. Publicado em: 28 de fev. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5880:opas-recomenda-que-paises-da-america-latina-e-do-caribe-se-preparem-para-possiveis-surtos-de-dengue&Itemid=812>. Acesso em: 15 de maio. 2019
15. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE – OPAS. *Atualizados os dados da dengue nas Américas, 2012*. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3513:atu-alizados-os-dados-da-dengue-nas-americas-2012-2&Itemid=812>. Acesso em: 15 de maio. 2019
16. PEREIRA, Alessandra Gonçalves Lisbôa et al. *Vigilância das síndromes neurológicas notificadas no HFSE em um contexto de epidemia de Zika, Chikungunya e Dengue*. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 3, p. 261-267, jul. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11936>>.
17. RIBEIRO, Mirelly da Silva. *Incidência da dengue em menores de quinze anos de idade no período de 2003 a 2013 no estado do tocantins*. 2015. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2015.
18. ROCCO, Iray Maria; BARBOSA, Maria Luisa; KANOMATA, Emilia Hiromi Nakaya. *Simultaneous infection with dengue 1 and 2 in a brazilian patient*. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo, v. 40, n. 3, pp. 151-154, mai. 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651998000300004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 de maio. 2019
19. RODRIGUEZ-BARRAQUER, Isabel et al. *From re-emergence to hyperendemicity: the natural history of the dengue epidemic in Brazil*. Publicado em: jan. 2011. V. 5(1). e935. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/49765884_From_Re-Emergence_to_Hyperendemicity_The_Natural_History_of_the_Dengue_Epidemic_in_Brazil>. Acesso em: 15 de maio. 2019
20. TEIXEIRA, Maria Glória et al. *Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil*. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 25, supl. 1, p. S7-S18, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009001300002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 de maio. 2019