

# **Circulação do vírus Chikungunya em Várzea Grande, Mato Grosso durante epidemia em 2017**

Euny R. Silva<sup>1</sup>; Belgath F. Cardoso<sup>2</sup>, Letícia B. S. Heinen<sup>2</sup>

**Resumo:** Arbovírus transmitidos por *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* representam um problema de saúde pública em países tropicais. Os primeiros casos autóctones no Brasil de infecção pelo vírus Chikungunya (CHIKV), família *Togaviridae*, foram identificados em 2014. Em 2016, um aumento preocupante no número de casos associados ao CHIKV foi identificado em vários estados pelo Ministério da Saúde. O CHIKV produz a febre Chikungunya, caracterizada por hipertermia, lesões exantemáticas e dor articular ou artrite intensa, que pode cronificar. O objetivo deste estudo foi identificar a etiologia e caracterizar clínica e laboratorialmente 51 casos suspeitos de arbovirose aguda em Várzea Grande-MT. Para isso, amostras de soro foram submetidas à extração de RNA viral, multiplex semi-nested-RT-PCR para 11 espécies de *Flavivirus* e quatro de *Alphavirus*, além de RT-PCR para região de envelope do CHIKV e NS5 do vírus da Zika, e dosagens séricas de enzimas e marcadores de inflamação. Detectou-se 18 (36%) pacientes positivos para CHIKV, um (2%) para o vírus da dengue 4 e um (2%) para o vírus Mayaro. Todos os positivos residem em área urbana, 16 (80%) são mulheres, quatro (20%) homens, sete (35%) são menores de 15 anos, cinco (25%) possuem entre 20-39 anos, quatro (20%) entre 40-59 anos e dois (10%) mais de 60 anos. Destes 20 pacientes, 13 realizaram exames para proteína C reativa e 10 (76,9%) apresentaram valores aumentados, todos infectados por CHIKV. Ainda, cinco (38,5%) desses 13 pacientes apresentaram TGO aumentada e três (23,1%) TGP, indicando lesão hepática. Nenhum paciente apresentou fator reumatoide alterado. Dentre as amostras analisadas, pacientes que possuíam mais de uma alteração em dosagens sanguíneas eram positivos para CHIKV. Doze desses pacientes positivos foram contatados após dois meses da infecção inicial, e oito (70%) afirmaram possuir sintomas como artralgia e edema articular. O estudo ressalta a importância do diagnóstico diferencial de casos de arboviroses.

**Palavras-chave:** arboviroses, Chikungunya, artralgia

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Biomedicina – UNIVAG, Av. Dom Orlando Chaves, n.º 2.655, Cristo Rei, 78118-90, Várzea Grande, MT, Brasil.

<sup>2</sup> Docente do curso de Biomedicina – UNIVAG, Av. Dom Orlando Chaves, n.º 2.655, Cristo Rei, 78118-90, Várzea Grande, MT, Brasil;

**Abstract:** Arboviruses transmitted by *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* represent a public health problem in tropical countries. The first autochthonous cases in Brazil of Chikungunya (CHIKV) virus, *Togaviridae* family, were identified in 2014. In 2016, a worrying increase in the number of cases associated with CHIKV was identified in several states by the Ministry of Health. CHIKV produces Chikungunya fever, characterized by hyperthermia, prostration, exanthematous lesions and joint pain or intense arthritis, which can chronify. The objective of this study was to identify the etiology and to characterize clinically and laboratorially 50 suspected cases of acute arbovirolosis in Várzea Grande-MT. For this, serum samples were submitted to extraction of viral RNA, semi-nested-RT-PCR for 11 species of *Flavivirus* and four species of *Alphavirus*, in addition to RT-PCR for envelope region of CHIKV and NS5 of Zika virus, and serum levels of enzymes and markers of inflammation. 18 (36%) patients were positive for CHIKV, one (2%) for dengue virus 4 and one (2%) for Mayaro virus. All of the positives reside in the urban area, 16 (80%) are women, four (20%) men, seven (35%) are under 15, five (25%) are between 20-39 years old, ) between 40-59 years and two (10%) over 60 years. Of these 20 patients, 13 performed tests for C-reactive protein and 10 (76.9%) presented increased values, all of them infected by CHIKV. In addition, five (38.5%) of these 13 patients had increased TGO and three (23.1%) TGP, indicating hepatic injury. No patient had altered rheumatoid factor. Among the samples analyzed, patients who had more than one change in blood levels were positive for CHIKV. Twelve of these positive patients were contacted after two months of initial infection, and eight (70%) reported still having symptoms such as arthralgia and joint edema. The study highlights the importance of the differential diagnosis of arbovirus cases.

**Key words:** arboviruses, Chikungunya, arthralgia

## INTRODUÇÃO

*Arthropod-borne viruses* (arbovírus) são em sua maioria zoonóticos com genoma RNA, transmitidos por artrópodes hematófagos. Alguns arbovírus são associados a surtos em humanos, constituindo-se em um problema de saúde pública. Estes agentes possuem ampla distribuição geográfica, predominando nos trópicos devido às condições ecológicas e climáticas favoráveis à proliferação dos vetores e à manutenção dos ciclos epidemiológicos de transmissão (ZAHOU LI et al., 2017). A emergência e reemergência de arbovírus são fenômenos naturais relacionados à evolução das espécies e adaptação, porém, para que possam causar epidemias, é necessário um ambiente permissivo, com disponibilidade de vetores competentes e populações de hospedeiros susceptíveis (WEAVER & REISEN, 2010).

O Brasil apresenta condições ideais para ocorrência das arboviroses, com mais de 1/3 de área tropical e uma grande variedade de vetores transmissores. Cerca de 220 vírus patogênicos são reconhecidos para humanos onde destes, já foram identificados 150 transmitidos por artrópodes (PINTO et al., 2017). Com os eventos de massa internacionais ocorridos no país entre 2013 e 2014, ampliou-se o fluxo de pessoas e agentes de doenças virais transmissíveis, como o Chikungunya e Zika vírus, que passaram a receber atenção da vigilância em saúde do país (BRASIL, 2015). O estado de Mato Grosso é um estado endêmico para algumas arboviroses, como as causadas pelo vírus da Dengue (DENV) e Febre Amarela (*Yellow fever virus* - YFV), além de já ter relatado casos confirmados de vírus da Encefalite de Saint Louis (SLEV), Mayaro (MAYV), Chikungunya (CHIKV) e mais recentemente o Zika vírus (ZIKV) (SERRA et al., 2016; BRASIL, 2016; ZUCHI et al., 2014; HEINEN et al., 2015).

Os arbovírus produzem manifestações clínicas variáveis, desde infecções assintomáticas, doença febril aguda, hemorrágica ou icterohemorrágica, encefalite, miocardite e/ou choque, podendo evoluir a óbito (KUHN, 2007). Essas manifestações são comuns entre a maioria das arboviroses, dificultando o diagnóstico diferencial clínico. Frequentemente, as arboviroses em humanos acabam sendo classificadas como Dengue, já que o DENV é o agente mais comumente associado à doença febril (VASCONCELOS, 2005; FIGUEIREDO, 2007).

O CHIKV é transmitido por artrópodes hematófagos, onde causa a febre Chikungunya, seu sintoma mais característico e relatado é artralgia intensa, seguido de cefaleia, mialgia, hipertermia e lesões exantemáticas, podendo cronificar por muito tempo (COFFEY et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015). Seus principais vetores são os mosquitos

*Aedes albopictus* e o *Aedes aegypti* (CHOMPOOSRI et al., 2016). O CHIKV é pertencente à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus* (TSETSARKIN et al., 2011). O vírus foi relatado pela primeira vez na Tanzânia em 1952, mais adiante foi associado também a menores surtos em áreas rurais na África, porém, no período entre 1960 a 1970, o vírus foi relatado em regiões urbanas durante uma explosiva epidemia (CARRERA et al., 2017). Desde 2006 a febre Chikungunya se tornou uma infecção importante e de interesse global, tendo relatos de casos até em áreas não endêmicas. No decorrer dos anos várias manifestações neurológicas foram relacionadas ao CHIKV tais como neuropatias, mielite, convulsões, paralisia flácida facial, meningoencefalite, alterações nas funções mentais, dentre outras (MAHENDRADAS et al., 2013).

A etiologia de doenças virais é diferenciada por técnicas específicas de biologia molecular sendo a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) e a qPCR (PCR em tempo real) técnicas usuais em casos de surtos de alguma doença viral, onde se deseja um rápido diagnóstico. A técnica de Isolamento viral se constitui, ainda, em um importante método de identificação para diagnóstico virológico (VALONES et al., 2009; SOUZA et al., 2017; SILVA et al., 2017; ZUCHI et al., 2014 )

No Brasil, de janeiro a setembro de 2017 foram notificados 171.930 casos suspeitos de febre Chikungunya, sendo que a região centro-oeste apresentou 3.081 (1,8%) desses casos. Apesar do número de casos ter diminuído no país em relação ao ano de 2016, no Mato Grosso esses casos mais do que quintuplicaram, tendo uma elevação de 510 casos no ano de 2016, para 2694 em 2017, até o presente momento. Ainda, neste ano, foram laboratorialmente confirmados 99 óbitos por CHIKV, enquanto em 2016 neste mesmo período (janeiro a setembro) foram confirmados 148 óbitos ocasionados pela febre Chikungunya (BRASIL, 2017; SES-MT, 2017).

O objetivo deste estudo foi identificar a etiologia e caracterizar clínica e laboratorialmente 51 casos suspeitos de arbovirose aguda em Várzea Grande-MT.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A pesquisa foi realizada de acordo com os aspectos éticos, e iniciada a partir da aprovação do Comitê de Ética sob parecer de número 1.970.856, conforme Resolução CNS 466/12 e orientações do CEP/UNIVAG. Foram obtidas 51 amostras de soro de pacientes com idade de 1 a 78 anos, suspeitos de arbovirose aguda em Várzea Grande, no ano de 2017.

Em parceria com a Vigilância Epidemiológica do Pronto Socorro o paciente foi atendido por esse setor (enfermeiras do local) e informado detalhadamente do projeto de pesquisa, inclusive dos riscos e benefícios da pesquisa. Os pacientes responderam a ficha de notificação dos casos suspeitos de febre do Chikungunya, para obtenção de dados clínicos-epidemiológicos como nome, gênero, idade, telefone, bairro, cidade, histórico de doença febril aguda, visita a área rural/silvestre, sintomas entre outros. Logo em seguida o paciente foi orientado e direcionado para a coleta de sangue, na qual foi colhido aproximadamente 5 mL de sangue em tubo seco com gel separador ou a quantidade suficiente para os exames solicitados. Após coleta e liberação do paciente, o sangue colhido foi identificado com as iniciais do paciente e um número sequencial, e então passou pelo processo de centrifugação para separação do soro e elementos figurados. Do sobrenadante que contém o soro, foram aliqüotados 2 mL e divididos em 2 microtubos *RNAse free* também identificados com iniciais e mesmo número.

Estes tubos aliqüotados foram armazenados em congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 24h, para manter a viabilidade do material genético (RNA) dos possíveis arbovírus infectantes, e encaminhados diariamente, em caixa de isopor refrigerada por gelox, um tubo para o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG) e outro para o Laboratório de Virologia da Faculdade de Medicina da UFMT.

No laboratório de Virologia da UFMT, foram armazenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até o momento da extração de RNA. O RNA viral foi extraído das amostras de soro com kit específico (kit QIAmp viral RNA mini kit (Qiagen<sup>®</sup>)). O RNA foi convertido em cDNA por RT-PCR utilizando-se primers gênero-específicos (*Alphavirus e Flavivirus*).

Por técnica de multiplex RT-PCR, foram identificadas amostras positivas para vírus de cada um dos gêneros e, posteriormente, com primers espécie-específicos, os produtos desta primeira reação foram utilizados para identificação das espécies de arbovírus circulantes, por meio de multiplex semi-nested RT-PCR (na qual se pesquisou os vírus da Dengue-sorotipo 1, 2, 3 e 4, encefalite de Saint Louis, vírus Zika, Mayaro e Chikungunya).

A positividade das reações foi visualizada em eletroforese em gel de agarose a 1 % em tampão Tris-Borato-EDTA, corados com *Blue Green Loading Dye (LGC Biotechnology<sup>®</sup>)* e visualizados em fotodocumentador.

No Laboratório do UNIVAG, foram dosados Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), por método cinético no *Bioplus 200<sup>®</sup>*. Fator Reumatoide e a Proteína C Reativa também foram dosados, por método qualitativo com Imuno-látex.

O resultado obtido a partir da amostra de soro foi posteriormente repassado aos pacientes.

## **RESULTADOS**

Foram obtidas 51 amostras de soro de pacientes, com idades de 1 a 78 anos, encaminhadas pela Vigilância Epidemiológica do Pronto Socorro de Várzea Grande no mês de abril de 2017.

Dentre as amostras coletadas, 39,2% (20/51) foram consideradas positivas, onde foi detectado 18 (36%) positivos para CHIKV, um (2%) para o vírus da dengue 4 e um (2%) para o vírus Mayaro. Não houve nenhum caso de co-infecção por mais de um arbovírus. Os principais sintomas que foram relatados durante a anamnese dos pacientes positivos para algum tipo de arbovirose pesquisada estão descritos na tabela 01.

Dentre os pacientes positivos, todos residem em área urbana, sendo 16 (80%) do sexo feminino e quatro (20%) do sexo masculino. Sete (35%) pacientes são menores de 15 anos, cinco (25%) possuem entre 20-39 anos, quatro (20%) entre 40-59 anos e dois (10%) mais de 60 anos (Tabela 01).

Das amostras positivas, 13 foram submetidas à realização de exame para proteína C reativa e 10 (76,9%) apresentaram valores aumentados, todos infectados por CHIKV. Ainda, cinco (38,5%) desses pacientes apresentaram TGO aumentado e três (23,1%) TGP, indicando lesão hepática. Nenhum paciente apresentou fator reumatoide alterado. Dentre as amostras analisadas, os pacientes que possuíram mais de uma alteração em dosagens sanguíneas todos eram positivos para CHIKV.

Doze desses pacientes positivos foram contatados após dois meses da infecção inicial, e oito (70%) afirmaram possuir sintomas como artralgia e edema articular, dentre esses oito, um (9%) possui 13 anos, um (9%) possui 28 anos, quatro (34%) possui dentre 42 a 48 anos e dois (18%) mais de 60 anos.

**Tabela 01.** Resultados, características sócio-demográficas e principais sintomas dos 20 pacientes positivos em Várzea Grande-MT, no ano de 2017.

Características		CHIKV		MAYV		DENV-4	
		N*	%	N*	%	N*	%
Sexo	Feminino	14	70	1	5	1	5
	Masculino	4	20	0	0	0	0
Idade (Anos)	<15	7	35	0	0	0	0
	20-39	5	25	0	0	0	0
	40-59	2	10	1	5	1	5
	>60	2	10	0	0	0	0
Área de residência	Urbana	18	90	1	5	1	5
	Rural	0	0	0	0	0	0
Principais sintomas relatados	Febre	16	80	1	5	1	5
	Mialgia	17	85	1	5	1	5
	Cefaleia	15	75	1	5	1	5
	Artralgia intensa	17	85	1	5	1	5
	Petéquias	5	25	0	0	1	5
	Exantema	10	50	1	5	1	5
	Dores lombares	10	50	0	0	1	5
	Náusea/Vômito	11	55	0	0	1	5
Exames imunológicos (equivalente a 13 pacientes)	Proteína C Reativa	10	76,9	0	0	0	0
	Fator Reumatoide	0	0	0	0	0	0
Exames enzimáticos (equivalente a 13 pacientes)	TGO	4	30,8	1	7,7	0	0
	TGP	3	23,1	0	0	0	0

**N\* - Número de pacientes. % - percentual equivalente ao numero de pacientes. Todos os pacientes eram residentes em Várzea Grande-MT.**

## DISCUSSÃO

A técnica de multiplex semi-nested RT-PCR, permite uma rápida detecção e identificação específica e sensível para arbovírus (BRONZONI et al., 2005; Ministério da Saúde, 2017).

Dentre as 20 amostras consideradas positivas, mais de 80% desses pacientes relataram hipertermia, mialgia, cefaleia e artralgia intensa, sintomas característicos de infecção causada pelo CHIKV (COFFEY et al., 2014; AZEVEDO et al., 2015). Apenas 60% dos pacientes positivos apresentaram exantema, tendo em vista que este sinal clínico se faz presente em outras arboviroses além do CHIKV (ZUCHI et al., 2014). Em relação ao sinal de petéquias (30%), não sendo um sinal característico da febre Chikungunya e sim de outras arboviroses encontradas (DENV- 4 e MAYV), devido ao seu baixo percentual e se tratando do fato que se obteve um grande percentual de amostras positivas para CHIKV e o resultado do exantema ser baixo em relação aos outros sinais característicos da febre de chikungunya, levantando o questionamento se o fato pode estar relacionado à má orientação ao paciente ou falta de informação ao profissional que faz essa avaliação, alterando exantema por petéquias (ZUCHI et al., 2014). As dores lombares (55%), náuseas e vômito (60%) já foram relatados na literatura para CHIKV (BELTRAME, 2017; ARRIAZA et al., 2014). Há estudos que indicam que os sintomas característicos da febre Chikungunya ocorrem pelo fato da saída antecedente do CHIKV do monócito e posteriormente da infiltração em macrófagos sinoviais, reforçando que o CHIKV pode persistir por longos períodos em tecidos musculares, linfóide, hepático e articulares (CASTRO et al., 2016).

O aumento do número de casos de CHIKV em Mato Grosso, especialmente no período da pesquisa, pode-se constituir de uma epidemia que tem acometido o Brasil nos últimos anos (CUNHA & TRINTA, 2017), podendo justificar ainda o grande número de casos positivos para esse vírus encontrado neste estudo.

O fato de todos os pacientes positivos residirem em região urbana colaborando ao fato do mosquito de gênero *Aedes* ser encontrado amplamente distribuído nesse tipo de região, sendo constatado em diversos municípios do Brasil (AZEVEDO et al., 2015).

Em sua maioria os pacientes positivos são mulheres (80%), sete dos 20 pacientes (35%) menores de 15 anos, quatro (20%) terem de 40 a 59 anos e dois (10%) mais de 60 anos de idade, isto se deve ao fato de normalmente essas pessoas permanecerem mais em suas moradias, corroborando com o fato do *Aedes aegypti* ser considerado um mosquito doméstico tendo locais de proliferação adequados a ele (ZAHOUALI et al., 2016). A grande variedade dos

vetores *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*, pode implicar diretamente ao fato de que a cada ano se tenha alguma epidemia diferente, ocasionadas por arboviroses, pois estes vetores podem transmitir mais de um arbovírus, tais como YFV, o DENV, o CHIKV, o ZIKV e o MAYV (COFFEY et al., 2014; MARINHO et al., 2017), vejamos como exemplo de epidemia o ZIKV que foi relatado casos autóctones apartir de abril de 2015 e em 2016 chegou a 126.395 casos confirmados no Brasil (BRASIL, 2016).

Dentre os 13 pacientes que realizaram o exame de proteína C reativa 76,9% (10/13) apresentaram valores aumentados, o que pode indicar alguma inflamação sendo ela aguda ou crônica (DANESE et al., 2010).

Os valores de TGO (38,5%) e TGP (23,1%) aumentados sugerem lesão hepática, pois infecções virais são as causas mais comuns para inflamações hepáticas (AVELAR et al., 2017). Porém o TGO se alterou bem mais do que o TGP, podendo ser devido a diversas causas, pois o TGO é liberado através de oxidação pelo Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina (NADH<sup>2</sup>) encontrado nas mitocôndrias, que tem por toda parte do nosso organismo não sendo específico do fígado. Este marcador enzimático pode se alterar então durante exercícios físicos, como caminhada, dentre outros (JUNIOR et al., 1973). Já o TGP é encontrado no citoplasma de hepatócitos, sendo intracelulares, seus índices se elevam rapidamente ao sofrer algum tipo de agressão as células hepáticas, se tornando sensível para avaliação hepática, tendo certa especificidade pelo seu local de predominância (PINTO, 2010).

O fator reumatoide não apresentou alteração, podendo estar relacionado ao fato de o CHIKV apresentar artrite reumatoide (soronegativa) em sua maioria (MAGUIRAGA et al., 2012; MINER et al., 2015) e levando em consideração a permanência do vírus em tecidos e não na corrente sanguínea (CASTRO et al., 2016).

Devemos levar em consideração que exames laboratoriais são inespecíficos em sua maioria na fase aguda (até 10 dias) dessa arbovirose, onde temos discretas alterações nas enzimas hepáticas e Proteína C Reativa discretamente elevada, porém na fase subaguda (10 dias até 3 meses) estes exames se fazem complementares para o tratamento com corticoides não esteroides (Ministério da Saúde, 2017).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estudo proposto revela a prevalência do vírus Chikungunya em uma região endêmica para o Dengue após um surto em 2015 ocasionado pelo Zika vírus, ressaltando a

importância de estudos nesse sentido, já que Várzea Grande – MT tem ampla distribuição de vetores para arboviroses. Este estudo ressalta a importância do diagnóstico diferencial nos casos de arboviroses e o acompanhamento médico nos casos de artralgia crônica causada pelo CHIKV e, ainda, possibilita que estudos de análise filogenética dos casos de CHIKV sejam realizados, para melhor compreensão da dinâmica das infecções por esse vírus em MT.

## REFERENCIAS

ARRIAZA, J. G., et al. **A Novel Poxvirus-Based Vaccine, MVA-CHIKV, Is Highly Immunogenic and Protects Mice against Chikungunya Infection.** Journal of Virology, vol. 88, p. 3527-3547, 2014.

AVELAR, C. R., et al. **Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis.** World J Gastroenterol, vol. 23, p. 5004–5017, 2017.

AZEVEDO, R. S. S; OLIVEIRA, C. S; VASCONCELOS, P. F. C. **Chikungunya risk for Brazil.** Revista Saúde Pública, p. 49-58, 2015.

BELTRAME, B. **Saiba reconhecer os Sintomas de Chikungunya.** TUA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.tuasaude.com/febre-de-chikungunya/>>. Acesso em: 23 nov. 2017.

Secretaria de Estado de Saúde. **Boletim Epidemiológico.** Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 18, Mato Grosso, V. 01, n. 16, 2017.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico** - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 9, 2016. V. 47, n. 16, 2016.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico** - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 49, 2016. V. 47, n. 38, 2016.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico.** Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017. V. 48, n. 29, 2017.

BRONZONI, R. V. M., et al. Duplex Reverse Transcription-PCR Followed by Nested PCR Assays for Detection and Identification of Brazilian Alphaviruses and Flaviviruses. Journal of Clinical Microbiology, vol. 43(2), p. 696-702, 2005.

- CARRERA, J. P., et al. **Unusual pattern of chikungunya virus epidemic in the Americas, the Panamanian experience.** PLoS Neglected Tropical Diseases, vol. 11, 2017
- CASTRO, A. P. C. R.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. S.. **Chikungunya: a visão do clínico de dor.** Rev. dor, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 299-302, 2016.
- CUNHA, R. V.; TRINTA, K. S. **Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review.** Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz, vol. 112(8), p. 523–531, 2017.
- CHOMPOOSRI, J., et al. **Vertical transmission of Indian Ocean Lineage of Chikungunya virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes.** Parasites & Vectors, vol. 9, 2016.
- COFFEY, L. L; FAILLOUX A. B; WEAVER, S. C. **Chikungunya Virus-Vector Interactions.** Viruses, vol. 6, p. 4628-4663, 2014.
- DANESE, S., et al. **A via de proteína C na inflamação e lesão do tecido: papel patogênico e implicações terapêuticas.** Blood, vol. 115, p. 1121-1130, 2010.
- FIGUEIREDO, L. T. M. **Emergent arboviruses in Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 40, n. 2, p. 224–9, 2007.
- JUNIOR, H. P., et al. **Termoativação da Transaminase Glutâmico Oxalacética.** Instituto Oswaldo Cruz, Guanabara – RJ, 1973.
- KUHN, R. **Flaviviruses.** In: ACHESON, N. H. (Ed.). Fundamentals of Molecular Virology. 1<sup>a</sup>. ed. [s.l.] John Wiley & Sons, p. 181–90, 2007.
- MAGUIRAGA, L. D., et al. **Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia.** PLoS Neglected Tropical Diseases, vol. 6, p. 1446- 1456, 2017.
- MAHENDRADAS, P; AVADHANI, K; SHETTY, R. **Chikungunya and the eyes: a review.** Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection, p. 3-35, 2013.
- MARINHO, P. S., et al. **A review of selected Arboviruses during pregnancy.** Matern Health Neonatol Perinatol, vol. 3, 2017.

MINER, J. J., et al. **Brief Report: Chikungunya viral arthritis in the United States: A mimic of seronegative rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheumatol*, vol. 67, p. 1214–1220, 2015.

PINTO, S. B. **Comparações entre as dosagens de AST (Aspartato Aminotransferase) e ALT (Alanina Aminotransferase) em presença e na ausência de piridoxal fosfato.** Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

Ministerio da Saúde. **Chikungunya: Manejo Clínico.** Secretaria de Vigilancia em Saúde, ed. 2, 2017.

PINTO, A. Z. L., et al. **Novel viruses in salivary glands of mosquitoes from sylvatic Cerrado, Midwestern Brazil.** *PLoS ONE*, vol. 12, 2017.

SERRA, O. P., et al. **Mayaro virus and dengue virus 1 and 4 natural infection in culicids from Cuiabá, state of Mato Grosso, Brazil.** *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 111(1), p. 20-29, 2016.

ZUCHI, Nayara. **Investigação molecular de Alphavirus em pacientes febris durante epidemia de Dengue em Mato Grosso, Brasil.** Universidade Federal de Mato Grosso. Cuiabá - MT, 2014.

HEINEN, L.B.S. et al. **Saint Louis Encephalitis Virus in MatoGrosso, Central-Western Brazil.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 57, n. 3, p. 215-220, 2015.

SILVA, A. L. C., et al. First report of naturally infected *Aedes aegypti* with chikungunya virus genotype ECSA in the Americas. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, 2017.

SOUZA, T.M.A., et al. **First Report of the East-Central South African Genotype of Chikungunya Virus in Rio de Janeiro, Brazil.** *PLoS Currents*, vol. 9, 2017.

TSETSARKIN, K. A., et al. **Chikungunya Virus: Evolution and Genetic Determinants of Emergence.** *Current opinion in virology*, 2011; 1 (4): 310-317.

VALONES, M. A. A., et al. **PRINCIPLES AND APPLICATIONS OF POLYMERASE CHAIN REACTION IN MEDICAL DIAGNOSTIC FIELDS: A REVIEW.** *Brazilian Journal of Microbiology*, p. 40-11, 2009.

VASCONCELOS, P. F. C. et al. **Arboviroses**. In: FOCACCIA, R.; VERONESI, R. (Eds.). Tratado de Infectologia. Atheneu, p. 289–302 São Paulo – SP, 2005.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. **Present and future arboviral threats**. Antiviral Research, v. 85, n. 2, p. 328–450, 2010.

ZAHOULI, J. B. Z., et al. **Oviposition ecology and species composition of *Aedes* spp. and *Aedes aegypti* dynamics in variously urbanized settings in arbovirus foci in southeastern Côte d’Ivoire**. Parasites & Vectors, vol. 9 p. 523-537, 2016.

ZAHOULI, J. B. Z., et al. **Unbanization is man driver for the larval ecology of *Aedes* mosquitoes in arbovirus-endemic settings in south-eastern Côte d’Ivoire**. PLoS Neglected Tropical Diseases, vol. 11, 2017