

Dengue e outros arbovírus transmitidos por mosquitos: diferentes impactos na saúde humana nos dois lados do Oceano Atlântico

Dengue and other mosquito-borne arboviruses: different impacts on human health on either side of the Atlantic Ocean

Ricardo Manuel Soares Parreira

Global Health and Tropical Medicine, GHMT, Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Universidade NOVA de Lisboa (UNL), Grupo de Virologia, Unidade de Ensino e Investigação de Microbiologia Médica, Lisboa, Portugal
ricardo@ihmt.unl.pt

Maria Paz Sánchez-Seco

Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Viricas Importadas Centro Nacional de Microbiologia, Majadahonda, Espanha
paz.sanchez@isciii.es

Maurício Lacerda Nogueira

Laboratório de Pesquisas em Virologia, Departamento de Doenças Dermatológicas, Infeciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, Brasil
mnogueira@famerp.br

Resumo

De entre os arbovírus transmitidos por mosquitos, o vírus da dengue (DENV) é aquele que maior impacto exerce sobre a saúde humana. Com uma distribuição condicionada pelas condições ambientais que determinam a dispersão do seu principal vetor (*Aedes aegypti*), a conquista geográfica deste vírus tem sido imparável, sendo facilitada pela dispersão de *Ae. albopictus*. O DENV pode infectar um número estimado em cerca de 400 milhões de pessoas por ano, e em muitos destes indivíduos a infecção poderá evoluir para situações clinicamente graves. As consequências deste vírus na saúde Humana não são, no entanto, simétricas no contexto geográfico, sendo amplamente negligenciado em África, praticamente desconhecido na Europa continental, mas afetando a saúde de milhares de pessoas um pouco por toda a Ásia e América Central e do Sul. Não obstante, este não é o único arbovírus que afeta negativamente a saúde Humana. De ambos os lados do oceano Atlântico o vírus do Nilo Ocidental é o flavivírus com maior dispersão geográfica conhecida, enquanto o vírus chikungunya ganha cobertura geográfica a cada ano que passa. Assim, e tendo em conta a forma dinâmica como estes vírus condicionam a saúde das populações, a vigilância da sua atividade e o controlo dos seus vetores devem ser reforçados.

Palavras Chave:

Arbovírus, mosquitos, Europa, Brasil, África.

Abstract

Among the arthropode-borne viruses, dengue (DENV) stands out as the one which most significantly impacts human health. Although its distribution is somewhat determined the ecological conditions that limit the spread of its main vector (*Aedes aegypti*), over recent years its geographic spread has been relentless, facilitated by the geographic dispersal of *Ae. albopictus*. DENV may cause as many as 400 million infections annually, many of which will evolve to clinical complicated situations. However, the burden of DENV on human health is not geographically symmetric, being mostly neglected in Africa, unknown in continental Europe, but severe throughout Asia and Central/South America. Despite its undeniable importance, DENV is not, however, the only arbovirus affecting human health, and on both sides of the Atlantic the West-Nile virus is the flavivirus with the widest distribution, while that of chikungunya has been expanding in recent times. Being very dynamic, these viruses call for active surveillance, including that of their vectors, the control of which should be enforced.

Key Words:

Arbovirus, mosquitoes, Europe, Brazil, Africa.

De entre os vírus que são transmitidos ao Homem pela picada/mordedura de um artrópode hematófago por eles infetado de forma sistémica (arbovírus), os que se agrupam dentro do género *Flavivirus* (família *Flaviviridae*) sob a designação genérica de vírus da dengue (DENV) são aqueles que, atualmente, mais problemas colocam à saúde Humana (Thai e Anders, 2011). Para tal contribuem vários fatores. Por um lado, o grande número de infeções assintomáticas, aliado a um quadro clínico indistinto (de tipo síndrome gripal e vulgarmente conhecido como febre de dengue ou DF; do inglês *dengue fever*), compatível com o associado a muitas outras doenças, incluindo malária, leptospirose, tifo e uma série de síndromes febris de origem viral. Se, por um lado, o seu diagnóstico clínico é difícil, não são infrequentes as limitações impostas ao seu correto diagnóstico laboratorial, tornando, assim complicada uma correta avaliação do real impacto deste vírus na saúde Humana. Adicionalmente, e em especial nos países onde a malária é endémica, e tal como acontece um pouco por toda a África subsaariana e a região Amazónica da América do Sul, as infeções a DENV são frequentemente mal-diagnosticadas (e reportadas com malária) ou, simplesmente, não são notificadas (Suaya *et al.*, 2007; Amarasinghe *et al.*, 2011). Por consequência, as estimativas da Organização Mundial da Saúde que referem o facto de, globalmente e por ano, entre 50 a 100 milhões de indivíduos poderem vir a sofrer infeções por um destes vírus (WHO, 2008) são, provavelmente, conservadoras. A apoiá-lo estão simulações matemáticas baseadas em registos georreferenciados de infeções a DENV notificadas nos últimos 50 anos, e que indicam que, anualmente, cerca de 400 milhões indivíduos possam vir a sofrer infeções por um dos 4 serotipos conhecidos deste vírus, sendo que 20% destas (aproximadamente 80 milhões) possam ser acompanhadas de manifestações clínicas (Bhatt *et al.*, 2013). Finalmente, o impacto direto do DENV na saúde é ainda influenciado pela capacidade vetorial do seu principal vetor (o mosquito *Aedes aegypti*). Este é comprovadamente antropofílico, apresenta tendência para se reproduzir e alimentarem próximo, ou mesmo dentro das habitações humanas (Reiter, 2010), e pode ser transportado a longa distância, frequentemente em associação ao comércio de pneus usados e plantas ornamentais (Lounibos *et al.*, 2002).

Se os números acima referidos são por si só impressionantes, também é um facto que nas últimas décadas o número de infeções a DENV tem vindo a seguir uma tendência crescente incluindo uma aumento do seu espectro geográfico, sendo este aumento acompanhado por uma igual tendência para um aumento do número de casos de dengue com complicações (Messina *et al.*, 2014). De facto, em situações de infeção secundária com um subtipo viral distinto do que causou uma infeção primária, o risco de desenvolvimento de complicações clínicas devidas ao fenómeno de ADE (do Inglês *Antibody-Dependent Enhancement of Infection*) parece ser maior do que nos casos de primoinfeção (Guzman *et al.*, 2013). Apesar dos mecanismos fisiológicos subjacentes a estas situações

não serem ainda totalmente claros, este são, provavelmente, dependentes de múltiplos fatores. No entanto, a sua origem parece assentar na presença de anticorpos heterotípicos e não neutralizantes, produzidos aquando de uma infeção anterior com um DENV de um serotipo diferente. No decurso de infeções secundárias, a presença destes anticorpos parece contribuir não só por um aumento da virémia como, e sobretudo, para uma estimulação da produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais desencadeiam "tempestades de citocinas", frequentemente associadas a alterações da permeabilidade capilar (Rothman, 2011; Tisoncik *et al.*, 2012; Flipse *et al.*, 2013).

Embora surtos epidémicos clinicamente compatíveis com infeção por um dos serotipos de DENV sejam conhecidos há séculos (Vasilakis e Weaver, 2008), o primeiro isolamento de DENV foi efectuado no Japão e data de 1943 (DENV1), 2 anos após o que se seguiu um segundo isolamento viral (DENV2), desta feita no Hawai (Messina *et al.*, 2014). Embora as notificações de surtos causados por este vírus estejam frequentemente associadas ao Sudeste Asiático, à região da Ásia/Pacífico e às América Central e do Sul, registos da ocorrência de infeções a DENV em África datam do século XIX (1823, 1870, na Tanzânia/Zanzibar). Aí, estudos retrospectivos realizados na década de 1950 apontaram para que o primeiro surto epidémico tenha ocorrido na África do Sul durante o ano de 1927 (Were, 2012). Nos últimos anos, a transmissão local do DENV foi reportada em de 20 países distribuídos por toda a África, mas em grande parte a atividade viral foi indirectamente detetada através do diagnóstico de infeções em turistas e expatriados, aquando do seu retorno aos seus países de origem (Amarasinghe *et al.*, 2011).

Todos os serotipos de DENV foram já identificados em África (Gubler e Clark, 1995; Amarasinghe *et al.*, 2011), e a co-circulação simultânea de múltiplos serotipos (DENV1-3) igualmente recentemente referida na literatura (Caron *et al.*, 2013). Inesperadamente, o final da década de 2000 foi caracterizado por um aumento do número de infeções por DENV em países da África Ocidental, especialmente ao longo de faixa costeira que se estende do Senegal ao Gabão, na sua maioria causadas por vírus do serotipo 3 (Franco *et al.*, 2010). Disto foi exemplo a concomitantemente deteção de infeções a DENV adquiridas por turistas europeus que terão visitado o Senegal em Outubro de 2009, com o registo no arquipélago de Cabo-Verde de um surto epidémico sem precedentes até então. Durante este surto, inicialmente detetado em Setembro de 2009, terão sido registadas mais de 17 mil infeções, e 6 óbitos (Wkly Epidemiol Rec. 2009). Mais recentemente, um surto causado por DENV1 assolou a cidade de Luanda (Angola) durante a primavera de 2013 (<http://www.angonoticias.com/Artigos/item/38122/casos-dedengue-registrados-no-hospital-geral-de-luanda>) e na sequência deste foi adicionalmente detetada a circulação de CHIKV através da identificação de ambos os vírus num mesmo indivíduo (Parreira *et al.*, 2014). Um ano depois, a circulação de DENV2 foi igualmente

te confirmada na costa oposta do continente africano, na cidade de Pemba no norte de Moçambique (*Program for Monitoring Emerging Diseases*; PromedMail update 34, datado de 28 de Abril de 2014) e na região costeira da Tanzânia, centrada na cidade de Dar es Salaam e no arquipélago de Zanzibar (<http://www.afro.who.int/pt/grupos-organicos-e-programas/ddc/alerta-e-resposta-epidemias-e-pandemias/4155-dengue-outbreak-in-the-united-republic-of-tanzania-30-may-2014.html>). No contexto africano, o impacto dos arbovírus na saúde das populações humanas é adicionalmente complicado pela provável circulação de muitos outros destes vírus, alguns deles causadores de síndromes febris agudas "tipo-dengue". Um destes vírus, foi isolado pela primeira vez em 1947 de um macaco Rhesus, sentinela num estudo de distribuição do vírus da febre amarela, na floresta de Zika no Uganda. Hoje em dia, este flavivírus é conhecido por vírus Zika (ZIKV). Desde a data do seu isolamento que o ZIKV tem sido pontualmente detetado em vários países africanos, e no final da década de 1970, infeções causadas por ZIKV foram igualmente descritas na Indonésia. Porém, foi a partir de 2007 que foram descritas as primeiras epidemias de ZIKV na Micronésia e outras ilhas do Oceano Pacífico (Faye et al., 2014). Inesperadamente, este vírus tem sido repetidamente identificado no Brasil onde a sua chegada e expansão ocorreu muito recentemente (Zanluca et al., 2015).

No que à Europa diz respeito, a Rede Europeia de Vigilância de Doenças Infeciosas Importadas (TropNetEurope) tem vindo nos últimos anos a registar, de forma global, um aumento no número de casos de dengue importados para a Europa (Jelinek, 2009). Apesar das ligações comerciais e demográficas que muitos países europeus mantêm com países africanos, a maioria (cerca de 60%) destes têm sido, contudo, importadas de países da América Latina ou do Sudeste-Asiático (cerca de 30%). Comparativamente, menos de 10% tiveram origem em África (Jelinek, 2009; Amarasinghe et al., 2011; <http://www3.rki.de/SurvStat/>). Esta tendência crescente no número de casos importados de DENV está diretamente associada ao aumento de 3-4 vezes no número de infeções a nível mundial, sendo este ainda mais marcado na Ásia e nas Américas (Messina et al., 2014). Os primeiros registos de circulação de DENV nas Américas estão associados à deteção de estirpes do serotipo 2, cuja circulação foi referida em Trindade e Tobago (Caráibas) em 1953. Porém, a circulação de DENV2 no continente americano apenas se tornou "regular" a partir do início da década de 1970, alguns anos depois de DENV3 ter sido notificado em Porto Rico. Atividade viral devida a DENV1 e DENV4 foi registada apenas alguns anos mais tarde (Messina et al., 2014; Teixeira et al., 2009). Apesar de até ao final da década de 1990 o Sudeste Asiático ter sido a região do planeta mais fortemente afetada pelo DENV, à entrada do século XXI o Brasil passou a ser o país que terá registado o maior número de casos de DENV, ascendendo estes, entre 2000 e 2005, a mais de 3 milhões de infeções. Este número deverá ter correspondido a quase 80%

das infeções reportadas no continente americano, e a mais de 60% das infeções a nível global (Teixeira et al., 2009; <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/4/10-076935/en/>). Desde o início da década de 1990 que o Brasil tem vindo a reportar a circulação quase em simultâneo de DENV1-3 (hiperendemicidade). Além da circulação de diversos sorotipos, diferentes genótipos e mesmo linhagens genéticas tem co-circulado, causado um fenómeno de base virológica extremamente complexo (Drumond et al., 2012; Drumond et al., 2014; Martins et al., 2014). Contudo, e ao contrário do que tem sido observado no sudeste asiático onde o DENV é igualmente hiperendémico e afeta, sobretudo, crianças, no Brasil este vírus tem afetado essencialmente a população adulta, com algumas exceções regionais no país (Teixeira et al., 2012; Teixeira et al., 2013). Inesperadamente, o número de casos clínicos com complicações tem sido curiosamente menor do que seria de antecipar dada a circulação de múltiplos serotipos virais.

O aumento no número de infeções a DENV no Brasil na década de 1980 deverá ter resultado de uma combinação de fatores incluindo uma população humana em crescimento, e um clima tropical compatível com a multiplicação do principal vetor viral (*Ae. aegypti*) em meio urbano. Este vetor terá sido reintroduzido no país na década de 1970, a partir do momento em que os programas de vigilância entomológica e controlo de vetores foram praticamente desativados (Teixeira et al., 2009). Apesar dos esforços encetados em múltiplas cidades brasileiras para controlar a dispersão do *Ae. aegypti*, das inúmeras campanhas de educação da população para fazer face à necessidade de controlar o número de criadouros larvares e de implementação de medidas de proteção pessoal, a verdade é que o DENV continua, nos dias de hoje, a colocar não só uma enorme pressão sobre os serviços de saúde do Brasil, como contribui como fator de destabilização sociológica (gerando medo e insegurança). O seu possível impacto na economia, por consequência da sua eventual influência negativa sobre o turismo deve ainda ser considerado.

Curiosamente, a dimensão deste problema pode traduzir uma realidade diferente daquela que até hoje foi imaginada. Ao contrário do que parece ser a situação africana, em que o impacto do DENV na saúde humana é claramente subavaliado, e onde, provavelmente, a maior parte das infeções provocadas por estes vírus se escondem sob o véu da malária, uma fração não-negligenciável das síndromes febris de origem viral diagnosticados no Brasil como dengue pode esconder uma diversidade viral não antecipada, como por exemplo infeções por outros flavivirus como o vírus da encefalite de Saint Louis (SLEV) ou mesmo alfavirus endémicos como Mayaro (Mondini et al., 2007; Mourão et al., 2015; Terzian et al., 2011; Vieira et al., 2015). Para tornar esta realidade ainda mais complexa, desde os finais de 2013 que toda a América Central/Sul (e o Brasil em particular) tem sido palco de uma nova invasão, desta feita protagonizada pela vírus chikungunya (*Toxoplasma gondii*, *Alphavirus*).

Isolado em 1953 na Tanzânia, na sequência de um surto de doença febril ao qual foram associadas artralgias fortes e persistentes, este vírus foi causando até meados da década de 2000, de forma intermitente, pequenos surtos na África e na Ásia (Rougeron *et al.*, 2015). Inesperadamente, na sequência da sua deteção quase simultânea na cidade de Mombaça e no arquipélago de Lamu (costa oriental do Quênia) em 2004, este vírus veio a dar origem a uma epidemia de grandes proporções que se alastrou por várias ilhas/arquipélagos no oceano Índico e pelo subcontinente indiano (Sam *et al.*, 2015). Curiosamente, a expansão do CHIKV pelo oceano Índico foi associada à seleção de mutantes virais com *fitness* aumentada em *Ae. albopictus*. Hoje em dia, estas variantes virais, com uma substituição conservativa de (A→V) na posição 226 da glicoproteína E1, formam uma linhagem genética independente (designada a linhagem do oceano Índico; *Indian ocean lineage*), inicialmente derivada da linhagem de estirpes do Este, Centro e Sul da África (*ECSA lineage*).

Apesar do facto destas estirpes adaptadas à replicação em *Ae. albopictus* terem sido protagonistas de várias ondas de dispersão a partir do oceano Índico (Rougeron *et al.*, 2015), inesperadamente foram estirpes da linhagem Asiática, restritas na sua capacidade replicativa em *Ae. albopictus* e transmitidas essencialmente por *Ae. aegypti* (Tsetsarkin *et al.*, 2011), que vieram a ser detetadas na Ilha de St Martin nos finais de 2013. Nos primeiros 9 meses de expansão pelas Américas a partir das Caraíbas, o CHIKV terá causado mais de 650 mil infeções distribuídas por cerca de 40 países (Powers, 2015). A sua chegada ao Brasil, em meados de 2014, não foi, portanto inesperada. Para além dos casos de infeção a CHIKV anualmente importados, a estirpe asiática de CHIKV foi seguindo a onda de expansão em direcção ao sul do continente americano, e veio a ser apontada como responsável pelos casos de transmissão autóctone deste vírus, inicialmente notificados no estado do Amapá (Oiapoque), no norte do país (Nunes *et al.*, 2015). Curiosamente, esta foi praticamente coincidente com uma segunda notificação de transmissão autóctone de CHIKV da linhagem ECSA no Brasil, desta feita na cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia. Apesar do facto de nenhum dos vírus detetados apresentar a mutação A226V, ou qualquer uma das outras que se verificou promoverem a replicação de CHIKV em *Ae. albopictus*, certo é que esta última estirpe, de origem na costa ocidental africana, poderá evoluir nesse sentido, tendo a seleção deste tipo de mutantes virais sido detetada em múltiplas ocasiões (Tsetsarkin *et al.*, 2013). Se tal vier a acontecer, no contexto brasileiro o CHIKV pode vir a tornar-se num problema de dimensões consideráveis. De facto, as estimativas do que poderá vir a ser a cobertura geográfica do CHIKV no Brasil colocam este vírus em regiões que comportam cerca de 99% da população do país (Nunes *et al.*, 2015).

Não obstante, o CHIKV não parece ser o único alfavírus com impacto direto na saúde Humana no Brasil. De facto, estudos sero-epidemiológicos revelaram que uma pequena per-

centagem dos habitantes das regiões rurais no norte e oeste do país demonstram apresentar anticorpos anti-vírus Mayaro (MAYV), cuja transmissão é normalmente assegurada por mosquitos do género *Haemagogus* (Vieira *et al.*, 2015). As infeções a MAYV apresentam semelhanças clínicas entre as infeções sintomáticas a DENV/CHIKV e incluem febre, dor de cabeça, mialgia, dor retro-ocular, exantema e possíveis fenómenos hemorrágicos (Mourão *et al.*, 2015). Infelizmente, nas áreas (estados de Mato Grosso e Amazonas) onde a circulação deste vírus já foi detetada e duas estirpes virais isoladas (Vieira *et al.*, 2015), o diagnóstico clínico de infeções a MAYV pode ser virtualmente impossível de ser assegurado.

Apesar do facto de dezenas de arbovírus terem vindo a ser isolados na região amazónica ao longo dos anos, ainda que apenas uma pequena fração destes pareça ser patogénica para o Homem, a verdade é que o contributo do DENV na fração de síndromes febris associados a arbovírus deve ser avaliado corretamente. De facto, e em oposição à situação africana acima referida, é bem provável que uma fração não negligenciável das infeções diagnosticadas com dengue no Brasil seja causada por outros flavivírus como o da febre amarela ou SLEV, alfavírus como o CHIKV e o MAYV, ou ortobuniavírus como o vírus Oropouche (OROV; família *Bunyviridae*). A circulação deste último, inicialmente detetada em Belém (no estado do Pará em 1961), foi subsequentemente confirmada através de levantamentos sero-epidemiológicos (Pinheiro *et al.*, 1998). Desde então, vários têm sido os surtos febris associados à circulação de OROV especialmente na região do planalto brasileiro (extensa região geográfica que cobre a maior parte das porções leste, sul e central do Brasil). Este vírus existe, naturalmente em ciclos urbanos (transmitidos por *Culicoides paraensis*) e silváticos (transmissão assegurada por mosquitos dos géneros *Aedes* e *Culex*; Mourão *et al.*, 2015). Assim, é particularmente importante que sejam implementados métodos fidedignos de diagnóstico laboratorial que permitam avaliar o impacto de outros vírus que não o DENV enquanto causadores de síndromes febris de origem viral.

Assumindo que, nos dias de hoje, as barreiras geográficas não são mais impeditivas da dispersão dos invertebrados que servem de vetores a inúmeros agentes patogénicos, o estabelecimento dos primeiros numa dada região geográfica permanece amplamente condicionado por fatores de ordem climática, e em especial pela temperatura. Por essa razão, e apesar da dispersão dos quatro serotipos de DENV ter, de facto, aumentado nos últimos 50 anos (Messina *et al.*, 2014), esta reflete a distribuição do seu principal vetor, a qual é normalmente limitada entre as latitudes 35°N e 35°S, correspondendo às linhas isotérmicas dos 10°C de janeiro/junho (Christophers, 1960). No entanto, se por um lado a ideia de que a replicação viral no vetor, assim como o desenvolvimento das formas larvares dos mosquitos, possam vir a ser acelerados face a um aumento da temperatura ambiental, por outro este efeito "potenciador" na transmissão de arbovírus poderá ser parcialmente suprimido se o aumento da temperatura conduzir

a uma diminuição da viabilidade dos mosquitos adultos (Thai e Anders, 2011). Apesar do facto de alterações em parâmetros climáticos (como a temperatura, humidade e pluviosidade) serem difíceis de modelar e antecipar, muitos autores parecem concordar com a ideia de que as alterações no clima venham a ter um impacto direto na dispersão de agentes patogénicos transmitidos por vetores, facilitando-a. Tal ideia é suportada pela construção de mapas de risco, baseados em análises de modelização matemática, os quais sugerem que, nos finais do século XXI, áreas extensas das costas do Mediterrâneo e do mar Adriático possam vir a suportar transmissão regular de DENV (Bouzig et al., 2014).

No que à Europa continental diz respeito, e atendendo à dispersão atual, bastante restrita, do *Ae. aegypti* (ver abaixo), a ocorrência de possíveis surtos de DENV e/ou CHIKV (por exemplo) deverá estar essencialmente condicionada pela disseminação de *Ae. albopictus*. Apesar de esta ter sido iniciada a partir da Ásia desde os anos de 1970, que mosquitos desta espécie têm vindo a ser repetidamente identificados um pouco por todo o continente europeu. Hoje em dia são reconhecidas populações estabelecidas desta espécie na Albânia, Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Croácia, Eslovénia, Espanha, França, Grécia, Itália, Malta, Mónaco, Montenegro, San Marino, Sérvia, Suíça e Vaticano (Medlock et al., 2012). Ainda que, e tal como acima se referiu, os eventuais impactos das alterações climáticas não sejam fáceis de antecipar, a maioria dos estudos parece convergir na ideia de que o aumento da temperatura e da pluviosidade devam contribuir para o estabelecimento de espécies como o *Ae. albopictus* e *Ae. aegypti* (Straetemans et al., 2008). Contudo, a forma como estes condicionarão a dispersão de agentes patogénicos como o DENV e/ou o CHIKV é complicada pelo facto de esta ser multifatorial e depender da competência do vetor envolvido, da sua densidade, da forma como este compete com as espécies autóctones, da implementação (ou não) de medidas de controlo vetorial ou de barreiras que limitam o acesso dos mosquitos às habitações humanas, do genótipo viral, das condições de vida das populações humanas e da sua densidade, do estado de imunidade da população suscetível, e da possibilidade de ocorrência de ADE.

Nos dias de hoje, a distribuição de *Ae. aegypti* está essencialmente limitada a regiões tropicais e subtropicais, mas a sua incursão pelos climas mais temperados da Europa continental foi reiniciada recentemente (Reiter, 2010). De facto, e não obstante a sua eliminação da Europa continental durante a década de 1950 (possivelmente consequência dos esforços encautados para controlar a malária, da introdução do DDT como pesticida e insecticida e do melhoramento do saneamento básico), até então esta espécie estava presente em Espanha, França (incluindo na Córsega), Grécia, Creta, Chipre, Itália (incluindo nas ilhas da Sardenha e Sicília), na região dos Balcãs (ex Jugoslávia), Portugal continental e numa série de países norte-africanos nos limites da bacia mediterrânica (Holstein, 1967). Mais recentemente, foram detetadas populações esta-

belecidas desta espécie na Geórgia, na República da Abecásia e ao longo da fronteira Russa, no mar negro (<http://www.vbnet.eu/>). Ainda que a distribuição de *Ae. aegypti* na Europa continental seja, portanto, bastante restrita, desde meados da década de 2000 que esta espécie se instalou na Ilha da Madeira. Curiosamente, e apesar das ligações regulares por via aérea e marítima com o continente, esta espécie não foi ainda detetada em Portugal continental (Almeida et al., 2010). Não obstante a sua dispersão em especial por toda a face sul da Ilha da Madeira (Almeida et al., 2007), esta espécie de mosquitos parece ter-se adaptado com enorme sucesso à cidade do Funchal (capital), onde os seus elevados números foram inicialmente associados à sua enorme incomodidade. Este cenário viria a agravado em meados de 2012 com a notificação da transmissão autóctone de DENV1 (genótipo V), filogeneticamente aparentado com estirpes sul-americanas com provável origem na Colômbia, Brasil ou Venezuela (Alves et al., 2012; Wilder-Smith et al., 2014). As mais de 2100 infeções notificadas até março de 2013 foram clinicamente avaliadas como febre de dengue (DF) sem complicações, não tendo sido registados quaisquer óbitos (www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dengue-madeirasituacao-em-2013_03_03-pdf.aspx). Apesar de não ser possível estimar quantos, de entre os turistas europeus que entre finais de setembro de 2012 e março de 2013 regressam a suas casas depois de umas férias, apresentam virémia a DENV, a verdade é que 81 infeções ativas foram diagnosticadas em turistas após estes terem retornado aos seus países de origem. Para além de Portugal continental (www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dengue-madeirasituacao-em-2013_03_03-pdf.aspx), alguns destes países apresentam áreas consideráveis já colonizadas por *Ae. albopictus* (www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0905_ter_development_of_aedes_albopictus_risk_maps.pdf). Assim sendo, este tipo de situações, abre portas à entrada de DENV em virtualmente qualquer país da Europa continental.

Se, por um lado, a transmissão de DENV por *Ae. aegypti* na Europa continental está estrangida pela distribuição circunscrita deste mosquito, por outro, a dispersão de *Ae. albopictus* por extensas áreas das costas mediterrânica e adriática dá oportunidade a que a transmissão de inúmeros arbovírus possa ocorrer. Esta possibilidade veio, de facto, a concretizar-se no Verão de 2007 aquando da incursão do vírus CHIKV pelo norte de Itália, onde a sua transmissão autóctone foi assegurada por *Ae. albopictus*, e no decurso da qual foram confirmados mais de 200 infeções (Rezza et al., 2007). Apesar do último surto de dengue notificado na Europa Continental datar dos anos de 1928-29, a transmissão autóctone de DENV1 foi notificada em França (La Ruche et al., 2010) e na Croácia (Gjenero-Margan et al., 2011; Kurolt et al., 2013) em 2010, tendo sido reeditada em França em 2013 [DENV2 com origem provável em Guadalupe; Marchand et al., 2013; www.invs.sante.fr/]. Em todas estas situações, o vetor implicado na transmissão viral foi sempre *Ae. albopictus*.

Apesar do impacto negativo de vírus como o DENV e o CHIKV na saúde humana, o estabelecimento endêmico destes agentes virais na Europa continental parece amplamente dependente da dispersão restrita do seu principal vetor (*Ae. aegypti*). Apesar do facto de *Ae. albopictus* se ter já demonstrado capaz de assegurar transmissão epidémica destes arbovírus na Europa, esta não deverá ser suportada quer pelas espécies europeias autóctones quer pelas recentemente introduzidas (incluindo *Ae. japonicus*, *Ae. atropalpus*, *Ae. koreicus* ou *Ae. triseriatus*), as quais apresentam competência vetorial bastante limitada para a transmissão de vírus como o DENV/CHIKV (Schaffner *et al.*, 2013). Contudo, algumas das espécies do género *Culex* com ampla distribuição geográfica por toda a Europa continental (ex: *Culex pipiens*), são vetores comprovadamente competentes para a transmissão de outros arbovírus, dos quais é exemplo o vírus do Nilo Ocidental (WNV).

Isolado, pela primeira vez, a partir de um indivíduo com infeção febril na província do Nilo Ocidental (Uganda) em 1937, até ao final dos anos de 1990 a atividade do WNV foi considerada errante, tendo sido pontualmente identificados casos de doença febril em países como a África do Sul, a França, o Egipto ou Israel (Chancey *et al.*, 2015). Este padrão epidemiológico viria, no entanto, a alterar-se no final da década de 1990, quando uma série de países da bacia do Mediterrâneo e do centro da Europa (incluindo a Roménia, a Hungria e a Rússia) passaram a reportar transmissão regular de WNV (Zeller e Schuffenecker 2004), especialmente associada aos meses de Verão e a um aumento da densidade dos seus potenciais vetores. Inesperadamente, o impacto crescente do WNV na saúde humana na Europa veio a ser amplamente ultrapassado em virtude das consequências nefastas resultantes da introdução inesperada deste vírus no continente americano em 1999 (CDC, 1999). De facto, em especial na América do Norte (Estados Unidos e Canadá), o WNV tem sido responsável por um número nunca antes reportado de doença neuroinvasiva (mais de 18.800 entre 1999 e 2014; http://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/data/3-west-nile-virus-cases-reported-to-cdc-by-state_1999-2014_06082015.pdf), sendo esta a manifestação clínica mais grave associada a este vírus.

Se por um lado a deteção de infeções humanas causadas por WNV na bacia do Mediterrâneo (incluindo no seu extremo ocidental: Península Ibérica; Esteves *et al.*, 2005; Bofill *et al.*, 2006; Kaptoul *et al.*, 2007; Zé-Zé *et al.*, 2015) pareça ser pontuada por períodos mais ou menos prolongados em que a atividade viral desce a valores indetetáveis (Parreira *et al.*, 2007), é um facto que os programas de vigilância estabelecidos em muitos destes países têm permitido ao aumento da incidência deste vírus. O ano de 2012 parece ter correspondido, mais uma vez, a um ponto de viragem na epidemiologia do WNV na Europa. O verão de 2012 permitiu a deteção simultânea de estirpes de duas das suas principais linhagens genéticas em Itália (Zeller e Schuffenecker 2004) enquanto entre 2012 e 2013 inúmeras infeções humanas vieram a ser

detetadas, por exemplo, na Áustria, Bósnia e Herzegovina, Croácia, Grécia, Hungria, Espanha e Ucrânia (Chancey *et al.*, 2015). A associação, em especial na Grécia, de vários casos de infeção a WNV a neurovirulência, e a confirmação da circulação enzoótica desde 2010 de WNV da linhagem 2 neste país, foi totalmente inesperada (Chaskopoulou *et al.*, 2011; Barzon *et al.*, 2015). De facto, não só até então esta linhagem parecia ter uma distribuição exclusivamente africana, como as estirpes que a constituíam eram consideradas menos patogénicas para o Homem.

Se por um lado os programas de vigilância epidemiológica de doenças transmitidas por vetores se vêem, hoje em dia, limitados pelos impactos negativos impostos pela situação económica de um grande número de países europeus, por outro, os desafios a que estes se propõem responder são cada vez maiores. Em virtude das imparáveis tendências para uma globalização progressiva, aliadas aos eventuais impactos que as alterações climáticas terão na distribuição de alguns agentes patogénicos e dos seus vetores, a vigilância de doenças infecciosas e a implementação de medidas de controlo vetorial deverão ser mantidas de forma permanente. É certo que quer a distribuição limitada do *Ae. aegypti* na Europa continental, quer colonização fragmentada que caracteriza a distribuição do *Ae. albopictus* não parecem favorecer o estabelecimento endêmico de vírus como o DENV ou o CHIKV, nunca deveremos esquecer que os vetores explorarão novos nichos compatíveis com a sua multiplicação. Assim, o seu controlo deve ser permanente, ou arrisca-se a tornar-se obsoleto (Bouzig *et al.*, 2014). Este problema pode ser complicado pela aproximação estrita de algumas espécies aos humanos e/ou pelos seus elevados índices de resistência aos inseticidas, tal com descrito para a população de *Ae. aegypti* da Ilha da Madeira (Seixas *et al.*, 2013) onde ademais a sua utilização é por fortemente regulamentada, tal como acontece um pouco por toda a Europa. Desta feita, o envolvimento comunitário quer na promoção da alteração dos comportamentos das populações, quer na redução de criadouros das formas larvares do vetor artrópode, deverão ser encarados como fatores determinantes do controlo vetorial, tal como o demonstraram estudos efetuados em Cuba (Castro *et al.*, 2013; Sanchez *et al.*, 2009). Neste sentido, as experiências colhidas no âmbito do surto de dengue na Madeira em 2012 poderão ser consideradas paradigmáticas dos níveis de perceção comunitária relativamente a este vírus e à sua transmissão, tendo claramente demonstrado a existência de níveis consideráveis de desinformação, os quais deverão ser seriamente tidos em consideração (Nazareth *et al.*, 2014).

Agradecimentos:

Parte do trabalho aqui apresentado foi executado ao abrigo do contrato (bolsa) MLN FAPESP 2013/21719-3.

Bibliografia

- Almeida AP, Gonçalves YM, Novo MT, Sousa CA, Melim M, Grácio AJ (2007). Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. *Euro Surveill* 12:pii 071115.6.
- Almeida AP, Freitas FB, Novo MT, Sousa CA, Rodrigues JC, Alves R, Esteves A (2010). Mosquito surveys and West Nile virus screening in two different areas of southern Portugal, 2004-2007. *Vetor Borne Zoonotic Dis* 10:673-680.
- Alves MJ, Fernandes PL, Amaro F, Osório H, Luz T, Parreira P, Andrade G, Zé-Zé L, Zeller H (2013). Clinical presentation and laboratory findings for the first autochthonous cases of dengue fever in Madeira island, Portugal, October 2012. *Euro Surveill* 18:pii 20398.
- Amarasinghe A, Kuritsk JN, Letson GW, Margolis HS (2011). Dengue virus infection in Africa. *Emerg Infect Dis* 17:1349-1354.
- Barzon L, Papa A, Lavezzo E, Franchin E, Pacenti M, Sinigaglia A, Masi G, Trevisan M, Squarzon L, Toppo S, Papadopoulou E, Nowotny N, Ulbert S, Piralla A, Rovida F, Baldanti F, Percivalle E, Palù G (2015). Phylogenetic characterization of Central/Southern European lineage 2 West Nile virus: analysis of human outbreaks in Italy and Greece, 2013-2014. *Clin Microbiol Infect* 31:pii: S1198-743X(15)00735-1.
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, Drake JM, Brownstein JS, Hoen AG, Sankoh O, Myers MF, George DB, Jaenisch T, Wint GR, Simmons CP, Scott TW, Farrar JJ, Hay SI (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature* 496:504-507.
- Bofill D, Domingo C, Cardenosa N, Zaragoza J, de Ory F, Minguell S, Sánchez-Seco MP, Domínguez A, Tenorio A (2006). Human West Nile virus infection, Catalonia, Spain. *Emerg Infect Dis* 12:1163-1164.
- Bouzid M1, Colón-González FJ, Lung T, Lake IR, Hunter PR (2014). Climate change and the emergence of vector-borne diseases in Europe: case study of dengue fever. *BMC Public Health* 14:781.
- Caron M, Grard G, Paupy C, Mombou I, Bikie Bi Nso B, Kassa Kassa FR, Nkoghe D, Leroy EM (2013). First evidence of simultaneous circulation of three different dengue virus serotypes in Africa. *PLoS One* 8:e78030.
- Castro M, Sánchez L, Pérez D, Sebrango C, Shkedy Z, Van der Stuyft P (2013). The relationship between economic status, knowledge on dengue, risk perceptions and practices. *PLoS ONE* 8:e81875.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1999). Outbreak of West Nile-like viral encephalitis-New York, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48:845-849.
- Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M (2015). The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int* 2015:376230.
- Chaskopoulou A, Dovas C, Chaintoutis S, Bouzalas I, Ara G, Papanastasiopoulou M (2011). Evidence of enzootic circulation of West Nile virus (Nea Santa-Greece-2010, lineage 2), Greece, May to July 2011. *Euro Surveill* 16:pii 19933.
- Christophers SR (1960). *Aedes aegypti* (L.), the Yellow Fever mosquito. Cambridge University Press; London, UK.
- Drumond BP, Mondini A, Schmidt DJ, Bosch I, Nogueira ML (2012). Population dynamics of DENV-1 genotype V in Brazil is characterized by co-circulation and strain/lineage replacement. *Arch Virol* 157:2061-73.
- Drumond BP, Mondini A, Schmidt DJ, de Moraes Bronzoni RV, Bosch I, Nogueira ML (2013). Circulation of different lineages of Dengue virus 2, genotype American/Asian in Brazil: dynamics and molecular and phylogenetic characterization. *PLoS One* 8:e59422.
- Esteves A, Almeida AP, Galão RP, Parreira R, Piedade J, Rodrigues JC, Sousa CA, Novo MT (2005). West Nile virus in Southern Portugal, 2004. *Vetor Borne Zoonotic Dis* 5:410-413.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, Zanotto PM, Sall AA (2014). Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 8:e2636.
- Flipse J, Wilschut J, Smit JM (2013). Molecular mechanisms involved in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in humans. *Traffic* 14:25-35.
- Franco L, Di Caro A, Carletti F, Vapalahti O, Renaudat C, Zeller H, Tenorio A (2010). Recent expansion of dengue virus serotype 3 in West Africa. *Euro Surveill* 15:pii 19490.
- Gjenero-Margan I, Aleraj B, Krajcar D, Lesnikar V, Klobučar A, Pem-Novosev I, Kurečić-Filipović S, Komparak S, Martić R, Duričić S, Betica-Radić L, Okmadžić J, Vilibić-Čavlek T, Babić-Erceg A, Turković B, Avsić-Županc T, Radić I, Ljubić M, Sarac K, Benić N, Mlinarić-Galinović G (2011). Autochthonous dengue fever in Croatia, August-September 2010. *Euro Surveill* 16:pii 19805.
- Gubler DJ, Clark GG (1995). Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis* 1:55-57.
- Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB (2013). Secondary infection as a risk factor for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: an historical perspective and role of antibody-dependent enhancement of infection. *Arch Virol* 158:1445-1459.
- Holstein M (1967). Dynamics of *Aedes aegypti* distribution, density and seasonal prevalence in the Mediterranean area. *Bull World Health Organ* 36:541-543.
- Jelinek T (2009). Trends in the epidemiology of dengue fever and their relevance for importation to Europe. *Euro Surveill* 14:pii 19250.
- Kaptoul D, Viladrich PF, Domingo C, Niubó J, Martínez-Yélamos S, De Ory F, Tenorio A (2007). West Nile virus in Spain: report of the first diagnosed case (in Spain) in a human with aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis* 39:70-81.
- Kurotic IC, Betica-Radić L, Daković-Rode O, Franco L, Zelená H, Tenorio A, Markotić A (2013). Molecular characterization of dengue virus 1 from autochthonous dengue fever cases in Croatia. *Clin Microbiol Infect* 19:163-165.
- La Ruche G, Souarès Y, Armengaud A, Peloux-Petiot F, Delaunay P, Desprès P, Lenglet A, Jourdain F, Leparç-Goffart I, Charlet F, Ollier L, Mantey K, Mollet T, Fournier JP, Torrents R, Leitmeyer K, Hilairet P, Zeller H, Van Bortel W, Dejour-Salamanca D, Grandadam M, Gastellu-Etchegorry M (2010). First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France, September 2010. *Euro Surveill* 15:pii 19676.
- Lounibos LP (2002). Invasions by insect vectors of human disease. *Annu Rev Entomol* 47:233-266.
- Marchand E, Prat C, Jeannin C, Lafont E, Bergmann T, Flusin O, Rizzi J, Roux N, Busso V, Deniau J, Noel H, Vaillant V, Leparç-Goffart I, Six C, Paty MC (2013). Autochthonous case of dengue in France, October 2013. *Euro Surveill* 18:pii 20661.
- Martins V do C, Bastos M de S, Ramasawmy R, de Figueiredo RP, Gimaque JB, Braga WS, Nogueira ML, Nozawa S, Naveca FG, Figueiredo LT, Mourão MP (2014). Clinical and virological descriptive study in the 2011 outbreak of dengue in the Amazonas, Brazil. *PLoS One* 9:e100535.
- Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, Versteirt V, Hendrickx G, Zeller H, Van Bortel W (2012). A review of the invasive mosquitoes in Europe: ecology, public health risks, and control options. *Vetor Borne Zoonotic Dis* 12:435-447.
- Messina JP, Brady OJ, Scott TW, Zou C, Pigott DM, Duda KA, Bhatt S, Katzelnick L, Howes RE, Battle KE, Simmons CP, Hay SI (2014). Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol* 22:138-146.
- Mondini A, Cardeal IL, Lázaro E, Nunes SH, Moreira CC, Rahal P, Maia IL, Franco C, Góngora DV, Góngora-Rubio F, Cabrera EM, Figueiredo LT, da Fonseca FG, Bronzoni RV, Chiaravalloti-Neto F, Nogueira ML (2007). Saint Louis encephalitis virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 13:176-178.
- Mourão MP, Bastos M de S, Figueire do RM, Gimaque JB, Alves V do C, Saraiva M, Figueiredo ML, Ramasawmy R, Nogueira ML, Figueiredo LT (2015). Arboviral diseases in the Western Brazilian Amazon: a perspective and analysis from a tertiary health & research center in Manaus, State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop* 48, Suppl 1:20-26.
- Nazareth T, Teodósio R, Porto G, Gonçalves L, Seixas G, Silva AC, Sousa CA (2014). Strengthening the perception-assessment tools for dengue prevention: a cross-sectional survey in a temperate region (Madeira, Portugal). *BMC Public Health* 14:39.
- Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF, Azevedo R do S, da Silva DE, da Silva EV, da Silva SP, Carvalho VL, Coelho GE, Cruz AC, Rodrigues SG, Vianez JL Jr, Nunes BT, Cardoso JF, Tesh RB, Hay SI, Pybus OG, Vasconcelos PF (2015). Emergence and potential for spread of chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* 13:102.
- Parreira R, Severino P, Freitas F, Piedade J, Almeida AP, Esteves A (2007). Two distinct introductions of the West Nile virus in Portugal disclosed by phylogenetic analysis of genomic sequences. *Vetor Borne Zoonotic Dis* 7:344-352.
- Parreira R, Centeno-Lima S, Lopes A, Portugal-Calisto D, Constantino A, Nina J (2014). Dengue virus serotype 4 and chikungunya virus coinfection in a traveler returning from Luanda, Angola, January 2014. *Euro Surveill* 19:pii 20730.
- Pinheiro FP, Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC (1998). An overview of Oropouche fever epidemics in Brazil and neighbouring countries. In *An Overview of Arbovirology in Brazil and Neighbouring Countries*, pp. 186-192. Edited by Travassos da Rosa APA, Vasconcelos PFC, Travassos da Rosa JFS. Instituto Evandro Chagas: Belém, Brazil.
- Powers AM (2015). Risks to the Americas associated with the continued expansion of chikungunya virus. *J Gen Virol* 96:1-5.
- Reiter P (2010). Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveill* 15:pii 19509.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC, Cassone A, CHIKV study group (2007). Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370:1840-1846.
- Rothman AL (2011). Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol* 11:532-543.
- Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P (2015). Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol* 64:144-152.
- Sam IC, Kümmerer BM, Chan YF, Roques P, Drosten C, AbuBakar S (2015). Updates on chikungunya epidemiology, clinical disease, and diagnostics. *Vetor Borne Zoonotic Dis* 15:223-230.
- Sanchez L, Perez D, Cruz G, Castro M, Kouri G, Shkedy Z, Vanlerberghe V, Van der Stuyft P (2009). Intersectoral coordination, community empowerment and dengue prevention: six years of controlled interventions in Playa Municipality, Havana, Cuba. *Trop Med Int Health* 14:1356-1364.
- Schaffner F, Medlock JM, Van Bortel W (2013). Public health significance of invasive mosquitoes in Europe. *Clin Microbiol Infect* 19:685-692.
- Seixas G, Salgueiro P, Silva AC, Campos M, Spenassatto C, Reyes-Lugo M, Novo MT, Ribolla PE, Silva Pinto JP, Sousa CA (2013). *Aedes aegypti* on Madeira Island (Portugal): genetic variation of a recently introduced dengue vector. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 108(Supl 1):1-8.
- Straetemans M, ECDC Consultation Group on Vector-Related Risk for chi-

chikungunya Virus Transmission in Europe (2008). Vector-related risk mapping of the introduction and establishment of *Aedes albopictus* in Europe. *Euro Surveill* 13:pii 8040.

- Suaya JA, Sheprd DS, Beatty ME. Dengue burden of disease and costs of illness. Working paper 3.2 in: Report of the Scientific Working Group meeting on Dengue, Geneva, 1-5 October 2006, Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. World Health Organization, Geneva, Geneva, Switzerland 2007.
- Teixeira MG, Costa Mda C, Barreto F, Barreto ML (2009). Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cad Saúde Pública* 25, Suppl 1:S7-18.
- Teixeira MG, Morato V, Barreto FR, Mendes CM, Barreto ML, Costa M da C (2012). Risk factors for the incidence of dengue virus infection in preschool children. *Trop Med Int Health* 17:1391-1395.
- Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, Bricks L, Joint G (2013). Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 7:e2520.
- Terzian AC, Mondini A, Bronzoni RV, Drumond BP, Ferro BP, Cabrera EM, Figueiredo LT, Chiaravalloti-Neto F, Nogueira ML (2011). Detection of Saint Louis encephalitis virus in dengue-suspected cases during a dengue 3 outbreak. *Vector Borne Zoonotic Dis* 11:291-300.
- Thai KT, Anders KL (2011). The role of climate variability and change in the transmission dynamics and geographic distribution of dengue. *Exp Biol Med (Maywood)* 236:944-954.
- Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 76:16-32.
- Tsatsarkin KA, Chen R, Leal G, Forrester N, Higgs S, Huang J, Weaver SC (2011). Chikungunya virus emergence is constrained in Asia by lineage-specific adaptive landscapes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:7872-1877.
- Tsatsarkin KA, Chen R, Yun R, Rossi SL, Plante KS, Guerbois M, Forrester N, Perng GC, Sreekumar E, Leal G, Huang J, Mukhopadhyay S, Weaver SC (2014). Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat Commun* 5:4084.
- Vasilakis N, Weaver SC (2008). The history and evolution of human dengue emergence. *Adv Virus Res* 72:1-76.
- Vieira CJ, Silva DJ, Barreto ES, Siqueira CE, Colombo TE, Ozanic K, Schmidt DJ, Drumond BP, Mondini A, Nogueira ML, Bronzoni RV (2015). Detection of Mayaro virus infections during a dengue outbreak in Mato Grosso, Brazil. *Acta Trop* 147:12-16.
- Were F (2012). The dengue situation in Africa. *Paediatr Int Child Health* 32, Suppl 1:18-21.
- WHO. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Factsheet N°117, may 2008. Geneva, World Health Organization. 2008. Available from: www.who.int/mediacentre/factsheet/fs117/en/.
- Wilder-Smith A, Quam M, Sessions O, Rocklov J, Liu-Helmersson J, Franco L, Khan K (2014). The 2012 dengue outbreak in Madeira: exploring the origins. *Euro Surveill* 19:pii 20718.
- *Wkly Epidemiol Rec* (2009). 84:469. Dengue fever, Cape Verde. [Artigo em Inglês, Francês].
- Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K (2015). First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110:569-572.
- Zeller HG, Schuffenecker I (2004). West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:147-156.
- Zé-Zé Libia, Proença P, Osório HC, Gomes Sé, Luz T, Parreira P, Fevereiro M, Alves MJ (2015). Human case of West Nile neuroinvasive disease in Portugal, summer 2015. *Euro Surveill*. 20, pii: 30024.