



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



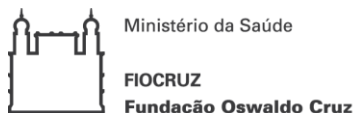
ILMD INSTITUTO LEÔNIDAS
& MARIA DEANE
Fiocruz Amazônia

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE – ILMD
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CONDIÇÕES DE VIDA E SITUAÇÕES
DE SAÚDE NA AMAZÔNIA

ANNY BEATRIZ COSTA ANTONY DE ANDRADE

PERFIL HEMATOLÓGICO DE GESTANTES COM SUSPEITA DE INFECÇÃO
POR VÍRUS ZIKA ACOMPANHADAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM
MANAUS - AMAZONAS

MANAUS – AM
2020



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO LEÔNIDAS E MARIA DEANE – ILMD
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CONDIÇÕES DE VIDA E SITUAÇÕES
DE SAÚDE NA AMAZÔNIA

ANNY BEATRIZ COSTA ANTONY DE ANDRADE

PERFIL HEMATOLÓGICO DE GESTANTES COM SUSPEITA DE INFECÇÃO
POR VÍRUS ZIKA ACOMPANHADAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM
MANAUS - AMAZONAS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

ORIENTADORA: Prof^o. Dr. Flor Ernestina Martinez Espinosa
COORIENTADORA: Prof^o. Dr. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves

MANAUS – AM
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

A554p

Andrade, Anny Beatriz Costa Antony de

Perfil hermatológico de gestantes com suspeita de infecção por vírus
Zika acompanhadas em um Serviço de Referência em Manaus – Amazonas. /
Anny Beatriz Costa Antony de Andrade. - Manaus: Instituto Leônidas e
Maria Deane, 2020.

68 f.

Dissertação (Mestrado em Condições de Vida e Situações de Saúde
na Amazônia) – Instituto Leônidas e Maria Deane, 2020.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Flor Ernestina Martinez Espinosa.

Co-orientador: Prof^a. Dr^a. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves.

1. Zika vírus 2. Gestantes - Manaus I. Título

CDU 616-022.6:618.2(811.3) (043.3)

CDD 614.58858113

22. ed.

Elaborado por Ycaro Verçosa dos Santos - CRB-11/ 287

ANNY BEATRIZ COSTA ANTONY DE ANDRADE

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE GESTANTES COM SUSPEITA DE INFECÇÃO
POR VÍRUS ZIKA ACOMPANHADAS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM
MANAUS - AMAZONAS**

Dissertação de Mestrado apresentada a ao Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia, como requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em: 31 de agosto de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Flor Ernestina Martinez-Espinosa - Orientador
Instituto Leônidas e Maria Deane – ILMD/FIOCRUZ

Prof^a. Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes - Membro
Universidade do Estado do Amazonas – UEA

Prof^a. Dra. Marianna Facchinetti Brock - Membro
Universidade do Estado do Amazonas – UEA

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde e pela sabedoria que me concede todos os dias para realizar meus projetos.

A meus pais, Hécio Ramos de Andrade e Maria da Conceição Antony, por serem meus maiores incentivadores, por sempre acreditarem nos meus projetos e em meu potencial.

Às minhas irmãs, Ana Antony e Ângela Antony, por todo o amor a mim dedicado e por todo o incentivo.

À minha orientadora, Dra. Flor Ernestina Martinez-Espinosa, por ser atenciosa, por todo o incentivo, pelo suporte ofertado para o desenvolvimento do estudo e por todos os ensinamentos ao longo do mestrado.

À minha coorientadora, Dra. Maria Jacirema Ferreira Gonçalves, pela dedicação, ensinamentos e experiências compartilhadas mesmo antes do início do mestrado e por sempre acreditar em meu potencial como pesquisadora.

À professora, Dra. Maria Luiza Garnelo Pereira, pelas valiosas contribuições para minha formação como sanitarista, pelos incentivos, sugestões para o delineamento da pesquisa e suporte para a exposição dos trabalhos frutos deste estudo.

Ao professor de Bioestatística, Msc. Antônio Balieiro, pela dedicação e conhecimento compartilhado ao longo da disciplina e no decorrer do mestrado.

Ao professor de Saúde Coletiva, Dr. Marcílio Sandro de Medeiros, pela amizade e ensinamentos durante a realização do mestrado.

Ao Instituto Leônidas & Maria Deane - FIOCRUZ Amazônia pela oportunidade para o desenvolvimento de minha pesquisa, por ser um espaço dedicado ao diálogo, ciência e tecnologia. Agradeço a todos os profissionais desta estimada instituição que proporcionaram condições para o desenvolvimento de minhas atividades durante o mestrado.

À equipe de pesquisa do Ambulatório Zika, da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, representados pela Dra. Maria das Graças Costa Alecrim, pela acolhida e apoio durante o mestrado para a realização desta pesquisa.

À Dra. Camila Helena Aguiar Bôtto de Menezes e Dra. Marianna Facchinetti Brock pelas valiosas contribuições realizadas no exame de qualificação.

Ao bibliotecário do ILM, amigo Ycaro Verçosa e discente Débora Rocha, pela amizade, pelo suporte na coleta de artigos e pela gentil acolhida dos discentes no espaço da biblioteca.

Aos amigos Uriel Madureira, Franciney Ferreira, Nani Carvalho, Maria Rosineide, Heliana Belchior e Eduardo Garcia pelos momentos difíceis e bem-humorados compartilhados ao longo dessa trajetória.

Aos colegas da turma PPGVIDA 2018, Laboratórios DMAIS e EDTA pelo apoio e solidariedade ao longo desta caminhada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos que possibilitou a dedicação exclusiva à pesquisa e as demais atividades do Programa de Pós-Graduação em Condições de Vida e Situações de Saúde na Amazônia.

À todas as gestantes que participaram deste estudo.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Esta dissertação foi realizada com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

EPIGRAFE

“A ciência é muito mais que um corpo de conhecimentos. É uma maneira de pensar.”

(Carl Sagan)

RESUMO

Introdução: A infecção por vírus Zika (ZIKV) durante a gestação está associada a alterações no crescimento e desenvolvimento infantil, no entanto, ao tratar-se de uma arbovirose, faz-se necessário investigar as repercussões hematológicas da infecção ao organismo materno e suas possíveis consequências. Este trabalho objetiva descrever o perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas em um serviço de referência para doenças infecciosas em Manaus – Brasil. **Métodos:** Estudo clínico-epidemiológico, de corte seccional com gestantes com manifestação exantemática durante a fase mais intensa de transmissão do ZIKV em Manaus, entre 2015 a 2017. As gestantes incluídas no estudo foram classificadas em quatro subgrupos, segundo a confirmação laboratorial de infecções (ZIKV positivo; ZIKV e outra infecção; Outra infecção e Não positivo). Os parâmetros hematológicos foram analisados descritivamente. Testou-se a associação entre a situação de infecção materna e o perfil hematológico, e a associação entre o perfil hematológico materno e o desfecho gestacional. **Resultados:** Foram avaliados os parâmetros hematológicos de 499 gestantes, 166 delas com infecção apenas por ZIKV, 46 com infecção por ZIKV e outra infecção, 57 com outras infecções exceto ZIKV e 230 gestantes com resultado não-positivo para ZIKV e outras infecções. Observou-se parâmetros hemáticos e plaquetários similares entre as gestantes. No entanto, observou-se uma baixa contagem de linfócitos em gestantes ZIKV positivo ($p < 0,001$). Foram observados quadros de hipocromia, leucopenia decorrente de neutropenia e linfocitopenia e parâmetros de MPV abaixo do esperado para a gestação. O risco para o desfecho gestacional desfavorável foi maior entre gestantes com aumento na contagem plaquetária, independentemente da situação de infecção. **Conclusão:** Através do estudo, identificou-se um perfil hemático e plaquetário semelhante entre as gestantes, diferindo apenas a baixa contagem de linfócitos entre as gestantes ZIKV positivo. Quanto ao desfecho gestacional, observou-se que além dos prejuízos acarretados pela infecção por ZIKV descrita na literatura, identificou-se que alterações plaquetárias maternas podem acarretar desfechos desfavoráveis. Salienta-se a importância de um acompanhamento adequado durante o ciclo gravídico, de forma a identificar precocemente e ofertar tratamento oportuno a ocorrências que podem comprometer a saúde materno-infantil.

Palavras-chave: Arbovírus; Zika vírus; Gestação; Saúde materna.

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy is associated with altered child growth and development. However, the repercussions of the infection on the maternal organism remain little known. Since it is an arbovirus, there is need to investigate the hematological repercussions of ZIKV infection in pregnant women and possible consequences. The present study aims to describe the hematological profile of pregnant women with exanthema condition reported during the intense transmission of ZIKV in Amazonas, followed up in a reference center for infectious diseases. Clinical-epidemiological, cross-sectional study with pregnant women who sought care at a reference center for infectious diseases in Manaus, Brazil. The parameters of the maternal hematological profile were evaluated, with a test of association between the situation of maternal infection and the hematological profile, and of association between the hematological profile and the gestational outcome. There was the evaluation of 499 pregnant women, 166 of them with ZIKV infection alone, 46 with ZIKV infection and another infection, 57 with other infections except ZIKV, and 230 pregnant women with non-positive results for ZIKV and other infections. Similar hematic and platelet parameters were observed among pregnant women. However, a low lymphocyte count was observed in positive ZIKV pregnant women ($p < 0.001$). Hypochromia, leukopenia resulting from neutropenia and lymphocytopenia and MPV parameters below the expected for pregnancy were observed. The risk for the unfavorable pregnancy outcome was higher among pregnant women with an increase in platelet count, regardless of the infection situation. Conclusion: Through the study, a similar blood and platelet profile was identified among pregnant women, differing only the low lymphocyte count among positive ZIKV pregnant women. As for the gestational outcome, it was observed that in addition to the losses caused by ZIKV infection described in the literature, it was identified that maternal platelet changes can lead to unfavorable outcomes. The importance of adequate monitoring during the pregnancy cycle is emphasized, in order to identify early and offer timely treatment to events that may compromise maternal and child health.

Keywords: Arboviruses; Zika vírus; Pregnancy; Maternal health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da produção de células sanguíneas na medula óssea do organismo humano.....	17
Artigo	42
Figura 1 - Fluxo de inclusão das gestantes participantes do estudo, Manaus 2020.....	

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1 - Desfecho gestacional segundo a situação de infecção das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus, Brasil.....	43
Tabela 2 - Variáveis hematológicas segundo a situação de infecção das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus, Brasil.....	44
Tabela 3 - Variáveis hematológicas segundo o desfecho gestacional das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus, Brasil.....	45
Tabela 4 - Risco relativo de desfecho gestacional desfavorável segundo a contagem de plaquetas apresentadas pelas gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus, Brasil.....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Alterações nos índices hematimétricos segundo o trimestre gestacional materno.....	21
Quadro 2 - Métodos diagnóstico específicos para detecção de arboviroses.....	31
Quadro 3 - Parâmetros adotados para avaliação dos hemogramas das gestantes com suspeita de infecção por ZIKV atendidas na FMT-HVD.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
BPN	Baixo Peso ao Nascer
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CHIKV	Chikungunya
DENV	Vírus da Dengue
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DP	Desvio Padrão
EIA-ICC	<i>Enzyme Immunoassay on Infected Cultured Cells</i>
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
FAV	Vírus da Febre Amarela
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado
FVS	Fundação de Vigilância em Saúde
HB	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HELLP	Hemólise, Elevação das Enzimas Hepáticas, Baixa Contagem de Plaquetas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IG	Idade Gestacional
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IQR	Intervalo Interquartilico
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
MAYV	Vírus Mayaro
MPV	Volume Plaquetário Médio
MS	Ministério da Saúde
NK	Célula <i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OROV	Vírus Oropouche
PCR	Reação da Transcriptase Reversa
PCT	Teste Procalcitonina
PDW	Largura de Distribuição de Plaquetas
PE	Pré-Eclâmpsia
PTI	Púrpura Trombocitopênica Idiopática
RDW	<i>Red Cell Distribution Width</i>
RN	Recém-Nascido
RT-PCR	Reação Em Cadeia da Polimerase Em Tempo Real
SCZ	Síndrome Congênita Associada à Infecção Pelo Zika Vírus
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SE	Semana Epidemiológica
VCM	Volume Corpuscular Médio
WNV	Vírus Oeste do Nilo
ZIKV	Vírus Zika

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 O tecido sanguíneo.....	16
2.2 Alterações hematológicas durante a gestação.....	18
2.2.1 Alterações imunológicas no organismo materno.....	18
2.2.2 Alterações eritrocitárias no organismo materno.....	18
2.2.3 Alterações plaquetárias no organismo materno.....	21
2.3 Alterações hematológicas por infecções virais no organismo humano.....	22
2.3.1 Arboviroses na gestação.....	22
2.4 Zika vírus.....	23
2.4.1 Rota do vírus Zika ao Brasil.....	24
2.4.2 O vírus Zika no Brasil.....	25
2.4.3 Repercussões da infecção por ZIKV ao binômio materno-infantil.....	26
2.4.4 Dados epidemiológicos do vírus Zika no Brasil.....	27
3. OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
4.1 Modelo de estudo.....	30
4.2 Aspectos éticos.....	30
4.3 População de estudo.....	30
4.4 Procedimentos do estudo de seguimento.....	30
4.4.1 Recrutamento das gestantes para o estudo.....	30
4.3.2 Obtenção e análise das amostras biológicas.....	31
4.5 Procedimentos do estudo.....	32
4.6 Coleta de dados.....	32
4.7 Definição das variáveis.....	34
4.8 Análise de dados.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
5.1 Artigo: Perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por vírus Zika acompanhadas em um serviço de referência em Manaus – Brasil.....	37
6. CONCLUSÃO.....	53

7. REFERÊNCIAS GERAIS.....	54
ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	66

1. INTRODUÇÃO

A infecção por ZIKV é uma das principais emergências de saúde declaradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) no século XXI (1). Trata-se de um arbovírus (*Arthropod-borne virus*) pertencente à família *Flaviviridae*, como o vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV), Febre Amarela (FAV) e vírus Oeste do Nilo (WNV) (2). No entanto, além da transmissão vetorial, como as demais arboviroses, é transmitido através do contato sexual e via transplacentária (3–5).

Isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda-África, o ZIKV apenas mostrou-se preocupante em 2015 (6,7). Identificado no Brasil em 2015, no Nordeste do país, o ZIKV foi inicialmente descrito como uma “Síndrome semelhante a Dengue”, posteriormente relacionado a complicações como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e ao aumento alarmante no registro de recém-nascidos com microcefalia (8,6,9). Sabe-se que a infecção por ZIKV durante o período gestacional pode acarretar o comprometimento do desenvolvimento do sistema nervoso fetal, bem como outras alterações que permanecem sob investigação (10–12).

Além da infecção por ZIKV, é necessário considerar as modificações no organismo materno durante o período gestacional que contribuem para o prolongamento da resposta imunológica materna (13). As alterações do período gestacional abrangem o sistema hematológico e modulam o sistema imunológico materno, de forma a evitar que a gestação seja interrompida, devido a citotoxicidade dos linfócitos circulantes (14–17), o que ocasiona uma resposta imune materna paulatina, quando comparadas às mulheres fora do período gestacional (14,18).

Além das modulações imunológicas, alterações como a anemia e trombocitopenia são descritas durante a gestação. A origem da anemia é multicausal, sendo comumente relacionada a hemodiluição ou deficiência de ferro materna (19), frequentemente encontrada entre mulheres com baixo status socioeconômico residentes em países de baixa renda (20). A trombocitopenia é a segunda alteração mais observada, no entanto, sua etiologia não é suficientemente conhecida (21,22). A combinação dessas modificações com a presença de agentes infecciosos, além dos prejuízos à saúde materna, podem acarretar danos ao desenvolvimento fetal (23,24).

Infecções por arboviroses no período gestacional são igualmente responsáveis por alterações hematológicas maternas. Entre as gestantes com DENV têm sido observadas alterações como a plaquetopenia e eritropenia (25), leucopenia e trombocitopenia são quadros descritos entre gestantes com CHIKV (26). Alterações hematológicas por ZIKV têm sido

descritas em relatos de caso com adultos da população em geral, observando-se quadros de trombocitopenia e leucocitose (27–32). Repercussões imunológicas da infecção por ZIKV na gestação foram encontradas em um estudo desenvolvido com primatas não-humanas, onde observou-se a presença de neutrofilia (33).

Considerando as alterações hematológicas que podem ocorrer durante a gestação e aquelas decorrentes de arboviroses, é essencial a descrição das características hematológicas de gestantes com ZIKV. Além da ampliação do conhecimento a respeito do ZIKV na gestação, este trabalho permitirá elucidar as repercussões hematológicas que possam estar associadas à ocorrência da infecção. Os achados da pesquisa contribuem para a caracterização da infecção durante a gravidez, incentivando um manejo adequado, de forma a prevenir os efeitos deletérios da infecção na saúde materna e fetal.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O tecido sanguíneo

O sangue é um tecido conjuntivo especializado, composto por células que desempenham diferentes funções (34). Hemácias, leucócitos e fragmentos citoplasmáticos, conhecidos como plaquetas, são produzidos na medula óssea do indivíduo adulto (35) (Figura 1). Estas células circulam pelo corpo, através de um fluido claro constituído de sais minerais e proteínas denominado plasma sanguíneo (34).

As hemácias são células sem núcleo, flexíveis e em formato de disco bicôncavo. São compostas apenas por membrana plasmática, citoesqueleto, enzimas glicolíticas e hemoglobina (Hb), sendo este o elemento responsável por sua pigmentação avermelhada (35). Realizam o transporte de oxigênio e dióxido de carbono e circulam restritamente na corrente sanguínea por até 120 dias, após esse período são eliminadas através do processo de hemólise (36).

Os leucócitos compreendem um conjunto de células de defesa do organismo humano, diferenciados entre granulócitos e agranulócitos. Os neutrófilos, eosinófilos e basófilos caracterizam os leucócitos granulócitos, enquanto os monócitos e os linfócitos são os leucócitos agranulócitos. Diferentemente dos eritrócitos, os leucócitos circulam livremente no tecido sanguíneo e em outros tecidos graças ao mecanismo de endereçamento celular (35,37).

Os neutrófilos compõem cerca de 60-70% dos leucócitos circulantes no corpo humano e possuem o núcleo multilobulado. Possuem um tempo de vida na corrente sanguínea em média de 7 horas e ao migrar para outros tecidos podem permanecer por até 4 dias. Os neutrófilos fazem parte da imunidade inata do organismo humano, são responsáveis por fagocitar bactérias. O aumento do número de neutrófilos circulantes está associado à ocorrência de infecções bacterianas agudas (36,37).

Os eosinófilos compõem cerca de 2-4% dos leucócitos circulantes, semelhante aos neutrófilos são capazes de circular em outros tecidos conjuntivos, com um tempo de vida de 8 a 10 dias. Possuem o núcleo bilobulado, atuam na redução de respostas inflamatórias e são inicialmente responsáveis pela defesa do organismo humano contra parasitas (35-37).

Os basófilos também possuem núcleo bilobulado e constituem cerca de 1% dos leucócitos no organismo humano. Devido a composição de seus grânulos com heparina e histamina, são responsáveis por respostas inflamatórias iniciais no organismo, tanto imediatas quanto tardias, bem como a produção de fatores anticoagulantes (35-37).

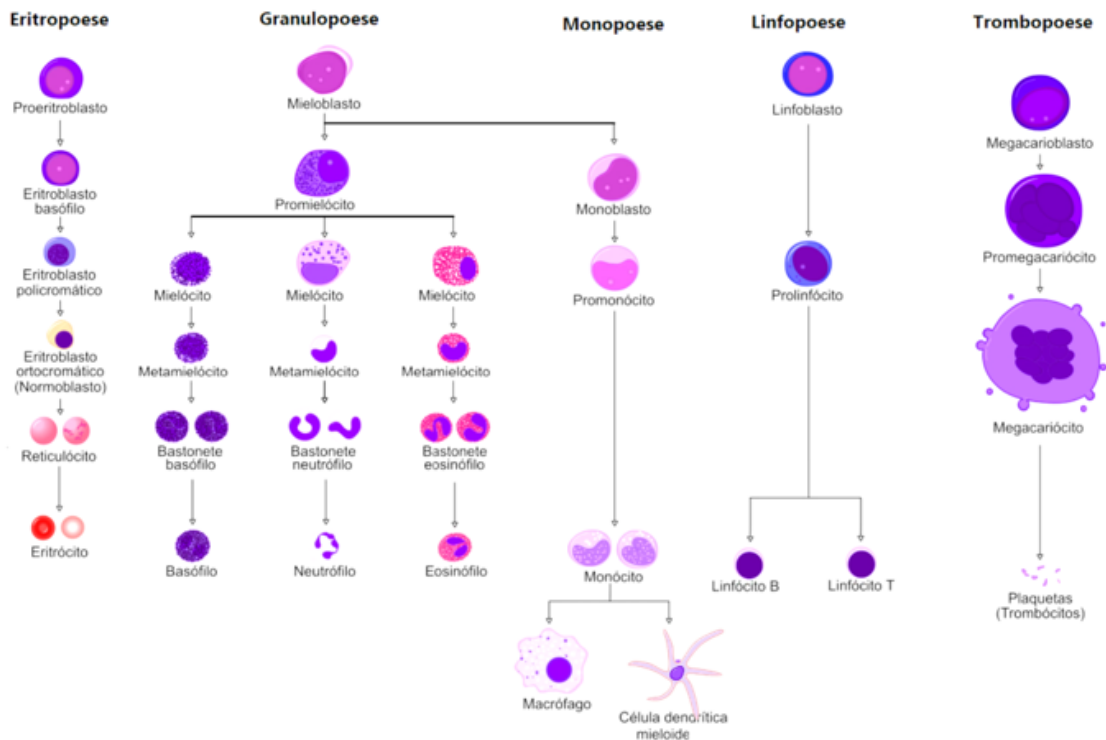


Figura 1 - Representação da produção de células sanguíneas na medula óssea do organismo humano. Fonte: Adaptado do livro Netter Bases da Histologia. 2 ed. 2014, p.169.

Os monócitos compõem o grupo dos leucócitos agranulócitos, possuem núcleo reniforme, circulam na corrente sanguínea entre 12 a 100 horas, também são capazes de migração ao tecido conjuntivo, onde se diferenciam em macrófagos, e assim como os neutrófilos, possuem função fagocítica, atuando na imunidade inata. Os monócitos também originam as células dendríticas (35–37).

Os linfócitos dividem-se em dois tipos: linfócito T e linfócito B. O tempo de vida dos linfócitos pode variar de dias a anos. Os linfócitos tipo B são produzidos e amadurecidos na medula óssea do organismo, enquanto os linfócitos tipo T são produzidos na medula óssea e amadurecem no timo. Os linfócitos possuem importante papel na resposta imune adaptativa. Dentro da imunidade adaptativa os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, e os linfócitos T responsáveis pela imunidade celular (37).

As plaquetas constituem pequenos fragmentos citoplasmáticos envoltos por membrana plasmática, que são capazes de aderência umas às outras. São derivadas de células denominadas megacariócitos, seu processo de produção leva em torno de 10 a 12 dias, atuam no processo de coagulação sanguínea, para a hemostase do organismo (35,36).

2.2 Alterações hematológicas durante a gestação

A gestação é um evento fisiológico do corpo feminino e compreende o período de desenvolvimento do conceito até o nascimento (13). Durante o processo gestacional ocorrem alterações hormonais, responsáveis por adaptações no organismo materno, a fim de proporcionar um ambiente adequado ao crescimento e desenvolvimento embrionário/fetal (13,38).

A progesterona e o estrogênio são os dois principais hormônios responsáveis pela manutenção da gravidez. Inicialmente são produzidos no organismo materno e posteriormente, com o decorrer da gestação, são produzidos pela placenta (39). Além de atuarem sobre os sistemas do organismo materno, adequando-os à gestação, estes hormônios podem estar associados a modulação da resposta imunológica materna (40).

2.2.1 Alterações imunológicas no organismo materno

Durante o processo gestacional, a atividade de linfócitos citotóxicos sofre alterações. Os linfócitos citotóxicos são responsáveis pela imunidade celular e têm sua atividade reduzida devido a ação da progesterona, de forma a evitar uma reação imunológica materna contra o conceito em desenvolvimento (14,16). No entanto, há um aumento na atividade da imunidade inata, principalmente de monócitos e fagócitos, de forma a evitar infecções no organismo materno (16,18).

De acordo com Mor e Cardenas (41), as alterações no sistema imunológico materno persistem ao longo da gravidez devido a interação com o sistema imunológico do feto em desenvolvimento. Segundo os autores, na fase inicial da gestação a vascularização adequada do trofoblasto ocorre devido auxílio de células *natural killer* (NK) e células dendríticas, componentes do sistema imune materno. Além disso, a alternância entre períodos de atividade pró-inflamatórias e anti-inflamatórias do sistema imune no organismo materno determinam a manutenção da gestação e ativação do trabalho de parto (41).

2.2.2 Alterações eritrocitárias no organismo materno

Ao longo da gestação, os eritrócitos e plasma sanguíneo materno sofrem alterações fisiológicas, de forma a atender as necessidades maternas e fetais (42). No primeiro trimestre gestacional há um aumento considerável no volume plasmático materno em comparação ao aumento da massa eritrocitária, levando a hemodiluição (17), que pode persistir ao longo do segundo trimestre gestacional (43). Em um estudo desenvolvido em São Paulo com 701 gestantes durante o pré-natal, observou-se que a redução nos valores da hemoglobina pode ocorrer até o sétimo mês gestacional, retornando aos parâmetros normais a partir do mês

seguinte (44). Durante o terceiro trimestre, os valores da hemoglobina são semelhantes aos estabelecidos no primeiro trimestre (45). No entanto, o volume plasmático, a massa eritrocitária e hemoglobina apenas retornam aos valores normais durante o período pós-parto (42,46).

A anemia, caracterizada pelo valor da hemoglobina abaixo de 11 mg/dL, é uma das principais alterações hematológicas observadas entre as gestantes (43). Além da anemia fisiológica resultante da hemodiluição, observa-se a manifestação de anemia por deficiência de ferro (39). A anemia ferropriva, como também é conhecida, é um problema que afeta a população mundial (47), acontece em ambientes desfavoráveis como países com baixo índice de desenvolvimento (23,24), e em locais onde a população comumente tem acesso limitado a fontes ricas em ferro (47).

É possível observar os efeitos das condições socioeconômicas sobre a redução dos valores da hemoglobina materna (47,48). Em um estudo transversal realizado com gestantes no nordeste brasileiro, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de anemia ferropriva e o alto número de indivíduos residindo no mesmo domicílio, ausência de água encanada e insegurança alimentar, decorrente do baixo poder aquisitivo e dificuldade de acesso a alimentos com qualidade nutricional (48). O não acesso a alimentos ricos em ferro, pode acarretar uma redução nos níveis séricos maternos, em decorrência da transferência ao feto, podendo levar à espoliação do ferro materno (44).

A anemia durante a gestação pode ter outras etiologias, entre elas, as infecções, que podem acarretar anemia devido aos processos de hemólise e redução na produção de glóbulos vermelhos, como nos casos de malária (49–51). Há também os efeitos farmacológicos e fatores intrínsecos maternos, como biológicos e comportamentais (39,47). Entre os fatores comportamentais há o abandono ou a não adesão à ingestão diária de suplementos durante a gestação, como o sulfato ferroso, devido aos efeitos adversos, como as náuseas, êmese e episódios diarreicos (52). Por fim, há os fatores relacionados à perda sanguínea durante a gestação, como sangramentos de escape e processos hemorrágicos na primeira e segunda metade da gestação (53).

Além das alterações nos valores da hemoglobina, alterações na dimensão do eritrócito, em sua coloração e em sua distribuição podem ocorrer. O quadro é diagnosticado através da observação dos valores dos índices hematimétricos, a saber: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e *Red Cell Distribution Width* (RDW), que refere-se à amplitude de distribuição dos eritrócitos (34). Entre os principais achados resultantes de alterações dos

índices hematimétricos estão: a microcitose e a macrocitose, decorrentes de alterações no VCM, hipocromia e hipercromia para os valores de HCM e anisocitose para alterações nos valores de RDW. No quadro 1 são apresentadas as alterações nos índices hematimétricos segundo o trimestre gestacional:

Quadro 1 - Alterações nos índices hematimétricos segundo o trimestre gestacional materno.

Índice hematimétrico	Alterações descritas	Trimestre gestacional		
		Primeiro	Segundo	Terceiro
Volume corpuscular médio	Microcitose	Abaixo de 81 x m ³	Abaixo de 82 x m ³	Abaixo de 81 x m ³
	Macrocitose	Acima de 96 x m ³	Acima de 97 x m ³	Acima de 99 x m ³
Hemoglobina Corpuscular Média	Hipocromia	Abaixo de 30 pg/célula	Abaixo de 30 pg/célula	Abaixo de 29 pg/célula
	Hipercromia	Acima de 32 pg/célula	Acima de 33 pg/célula	Acima de 32 pg/célula
<i>Red Cell Distribution Width</i>	Anisocitose	Acima de 14,1%	Acima de 13,6%	Acima de 15,3%

Fonte: livro *Obstetrícia de Williams*, 24. ed.; 2016; p. 1287.

As alterações nos índices hematimétricos podem ocorrer por diversas causas, não restritas à gestação. A anemia microcítica e hipocrômica pode ocorrer devido a deficiência de ferro, desordem genética como a talassemia e anemia por doenças crônicas. A anemia macrocítica pode ser decorrente da insuficiência de vitamina B12 e folato, alcoolismo e doenças hepáticas. A ocorrência de anemias normocrômicas e normocíticas deve-se a recorrência da anemia, em casos de doenças crônicas, nefropatias e pós-hemorragia aguda (34,54,55).

A presença da anemia ao longo da gravidez está associada a desfechos maternos e neonatais adversos (56–58). Em uma análise multinível com os dados de um *survey* materno-infantil conduzido pela OMS em países em desenvolvimento, observou-se que as chances de morte materna foram duas vezes maior entre mulheres com anemia severa (20). Em um estudo de coorte retrospectivo, observou-se que o risco para abortamento e óbito fetal foi três a quatro vezes maior entre as gestantes com anemia moderada/severa (59). Entre as consequências da anemia ao organismo materno estão a fadiga e a letargia (60), alterações cardiovasculares (57) e maior propensão ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia (PE) (56). Quanto as alterações fetais, houve o registro de casos de baixo peso ao nascer (BPN), prematuridade (58) e mortalidade fetal (56), além do baixo estoque de ferro neonatal que pode perdurar durante o primeiro ano de vida do concepto (61).

Durante o acompanhamento pré-natal são oferecidas alternativas para a prevenção da anemia na gestação. Entre elas, recomendações para mudanças na alimentação, controle de

infecções e a suplementação férrica, que quando associada ao ácido fólico e administrada em regime intermitente gera desfechos positivos ao binômio materno-infantil (24,62–65). Porém, a ingestão inadequada da suplementação ou o início tardio da mesma, acima de 28 semanas, pode tornar a medida preventiva ineficiente (48,66).

Quanto à policitemia na gestação, condição menos frequente a ser observada em gestantes quando comparada à anemia, pode estar associada a presença de doenças crônicas como doença cardíaca congênita e distúrbio pulmonar, além do hábito de fumo e pode levar a desfechos neonatais adversos (53). Em estudos que relatam as gestações de mulheres com diagnóstico de policitemia severa, foram observados desfechos fetais negativos, como o crescimento intrauterino restrito, o abortamento, prematuridade, morte fetal e perinatal. Entre os desfechos maternos houve o desenvolvimento da PE (67,68). No entanto, observou-se que a oferta diária de aspirina em baixa dosagem e a vigilância constante da gestante com policitemia vera, proporcionou o desenvolvimento de uma gestação e nascimento saudáveis (67).

2.2.3 Alterações plaquetárias no organismo materno

Ao longo da gestação, devido ao consumo plaquetário pela unidade placentária, observa-se uma redução nas plaquetas circulantes na corrente sanguínea materna (69,70). Após a anemia, a plaquetopenia é a alteração hematológica mais frequente entre as gestantes, o quadro também pode ser decorrente de distúrbios hipertensivos, como PE e síndrome HELLP (71). Cerca de 74% dos casos de plaquetopenia são decorrentes de trombocitopenia gestacional, seguido de plaquetopenia associada à distúrbios hipertensivos e menos frequente Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), ocasionada por alterações imunológicas (21).

Em um estudo que analisou, retrospectivamente, a vitalidade fetal em gestantes com diagnóstico de plaquetopenia, foi observada a associação entre PTI e a produção reduzida de líquido amniótico, no entanto não foram observadas alterações significativas na vitalidade fetal, em relação aos demais tipos de plaquetopenia maternos (72). Alterações nos índices plaquetários (volume plaquetário médio - MPV e largura de distribuição de plaquetas – PDW) foram observadas em resultados hematológicos de gestantes com PE, quando comparados aos de gestantes de risco habitual, porém alterações na contagem plaquetária não foram significativas entre os dois grupos (73).

Quanto à trombocitose, o desenvolvimento da condição pode ser efeito reverso à deficiência de ferro no organismo materno, bem como a presença de infecções, neoplasias e processos inflamatórios (74). Em um estudo que acompanhou o desenvolvimento de 63

gestações em 36 mulheres diagnosticadas com trombocitemia essencial, foram observados o desenvolvimento de PE, hemorragia pós-parto, abortamento espontâneo e perdas fetais, como principais desfechos (75). No entanto, a introdução do tratamento com aspirina a partir do primeiro trimestre gestacional mostrou-se eficiente para desfechos favoráveis à gestante e ao concepto (75).

2.3 Alterações hematológicas por infecções virais no organismo humano

A ocorrência de infecções virais no organismo humano pode levar a alterações hematológicas importantes (34). Em sua fase inicial, ocasionam uma baixa produção de células sanguíneas na medula óssea humana (76). A anemia por hemólise pode ser observada em infecções como a Influenza e Parvovírus B19 (76,77). A leucopenia decorrente da neutropenia é relatada em casos de HIV, Hepatites e Influenza (34). A leucocitose é observada em infecções como Hepatites e Rubéola, devido ao aumento no número de linfócitos circulantes (78,79). A trombocitopenia é frequentemente observada durante a fase aguda de infecções virais (76), comum em casos de DENV (80).

2.3.1 Arboviroses na gestação

Os arbovírus recebem essa denominação devido sua capacidade de replicação no interior de artrópodes hematófagos e sua transmissão ao hospedeiro através dos mesmos, são exemplos de vetores os mosquitos dos gêneros *Aedes* e *Culex* (81). Os arbovírus são divididos em aproximadamente 14 famílias, são exemplos as famílias *Flaviviridae*, *Togaviridae* e *Bunyaviridae* (82). Entre as arboviroses de importância para o território brasileiro estão o Mayaro (MAYV), CHIKV, Oropouche (OROV), os Flavivírus DENV (Sorotipos 1 a 4), FAV, WNV, (81) e o ZIKV.

A ocorrência de arboviroses durante a gestação pode acarretar prejuízos importantes, não apenas a transmissão vertical ao feto, mas a morbidade e mortalidade materna (83,84). Foram observadas associações estatisticamente significativas entre a ocorrência de DENV no primeiro trimestre gestacional e desfechos como parto prematuro e hemorragia pós-parto (85,86). Além da prematuridade, foram observados os seguintes desfechos: abortamento tardio, sofrimento fetal agudo durante o parto, óbito fetal e neonatal e formação de hematoma retroplacentário (85).

Segundo Seabra et al (25), devido as alterações hematológicas próprias da gestação, torna-se difícil o diagnóstico de distúrbios hemáticos decorrentes de arboviroses. Em seu relato de caso descreve uma paciente infectada por DENV durante a gestação onde foram

observadas baixa contagem de plaquetas ($147.000/\text{mm}^3$ a $107.000/\text{mm}^3$), bem como valores do hematócrito entre 23,3% a 24,9% (25). Em indivíduos da população em geral, quando acometidos pelo DENV, observa-se o desenvolvimento de plaquetopenia (entre $95.000/\text{mm}^3$ a $135.000/\text{mm}^3$), linfocitopenia (1 a 35%) e leucopenia (<4.000 células/ μL), tanto em casos de dengue clássica, como de febre hemorrágica (87).

Por outro lado, um estudo prospectivo desenvolvido com gestantes acometidas por CHIKV, observou a presença de sangramento entre as mulheres no terceiro trimestre gestacional e alterações laboratoriais como leucopenia (<4.000 células/ μL) e trombocitopenia ($<150.000/\mu\text{L}$). No entanto, não houve casos de anemia e trombocitopenia severa (26). Em um relato de caso desenvolvido com duas gestantes com CHIKV acompanhadas em um hospital na Jamaica, observou-se a manifestação de bicitopenia, além de intercorrências como coagulação intravascular disseminada e falha renal aguda, uma das gestantes evoluiu ao óbito (88).

Quanto a infecção por ZIKV durante a gestação, em um estudo desenvolvido com primatas não-humanos, observou-se o desenvolvimento de neutrofilia no sítio uterino, com destaque para a região da decídua, tecidos placentários, membranas fetais e tecido nervoso fetal (33). Contudo, entre pacientes não-gravídicos acometidos pelo ZIKV, foram encontradas alterações hematológicas como a leucocitose, leucopenia e monocitose, trombocitopenia e o desenvolvimento de PTI (89,27–32).

2.4 Zika vírus

Trata-se de um vírus RNA de cadeia simples, esférico, envelopado (90). Pode ser detectado através de fragmentos do RNA em amostras de urina, sangue, saliva, líquido amniótico, sêmen, leite materno, *swab* vaginal e anorretal por meio do exame diagnóstico de reação em cadeia da polimerase (PCR) e quantitativa em tempo real, além da detecção das imunoglobulinas M e G (IgM e IgG) contra ZIKV através do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) (7,90–98).

Entre os sinais e sintomas da infecção por ZIKV, podem ocorrer o exantema, febre branda ou ausente, artralgia, conjuntivite, mialgia e cefaleia (99), além de quadros associados à resposta inflamatória como meningoencefalite (100). Inicialmente, os prejuízos ao adulto infectado pelo ZIKV eram considerados autolimitados (93), porém observou-se o desenvolvimento da Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e acometimento do aparelho auditivo (101–103). Ao acometer gestantes, principalmente no primeiro e segundo trimestres

gestacionais, foram observados prejuízos ao sistema neuronal do feto em desenvolvimento, enfatizando o tropismo do vírus pelo tecido nervoso (11,104–106).

Os principais vetores descritos na literatura como responsáveis pela transmissão do ZIKV são os mosquitos pertencentes à família Culicidae, gênero *Aedes* e subgênero *Stegomyia* (107,108). A transmissão da infecção no Brasil ocorre apenas através do *Aedes aegypti*, enquanto no continente asiático o principal vetor é o *Aedes albopictus* (109).

Além da transmissão vetorial, o ZIKV pode ser transmitido através do contato sexual sem o uso de preservativo (4,110) e por meio da transmissão vertical (92,111). Estudos sugerem a transmissão do vírus através da transfusão sanguínea (112) e potencialmente por meio do contato com a mucosa de pessoas infectadas (91).

Quanto a persistência do vírus nos fluidos humanos, há relatos da identificação do ZIKV no sêmen humano em até 69 dias após o desaparecimento dos sintomas (4,110). Em um estudo prospectivo realizado em Porto Rico, identificou-se a persistência do ZIKV entre 15 a 41 dias em amostras sanguíneas; 11 a 34 dias em amostras de urina e 42 a 120 dias no sêmen (113). Já em um estudo prospectivo realizado no Brasil, observou-se a persistência do vírus em até 21 dias após a infecção em amostras de saliva; 14 dias em amostras de urina e sanguíneas e até sete dias em amostras anorretais (91).

2.4.1 Rota do vírus Zika ao Brasil

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em um macaco-rhesus (*Macaca mulatta*), na vigilância da Febre Amarela silvestre na floresta Zika, em Uganda - África, por volta de 1947 (7). Em 1952, a primeira evidência de infecção humana foi descrita, após anticorpos neutralizantes serem identificados em amostras de sangue de uma população residente no leste africano (114).

Em 1966, o vírus foi isolado na Ásia, em um mosquito *Aedes aegypti* (115). O primeiro caso de ZIKV entre humanos na Ásia, foi relatado em 1977, na Indonésia (116). Estudos soroepidemiológicos foram desenvolvidos ao longo do tempo no continente asiático, porém devido ao acentuado número de reações cruzadas entre os anticorpos antilavírus, houve dificuldade na interpretação das sorologias (117–119). Entre eles há o *survey* de imunidade realizado por Smithburn, Kerr e Gatne (120), onde 211 amostras de sangue de pacientes foram analisadas para 15 diferentes arboviroses. O ZIKV estava presente em 33 de 196 amostras (16,8%). Em sua maioria, os casos de ZIKV descritos no continente asiático são de viajantes de áreas com histórico de surto, como Ilhas Yap, Polinésia Francesa e Américas (119). Segundo os autores, uma possível explicação para a repercussão do ZIKV nas

Américas em comparação à Ásia seja o caráter endêmico do vírus no continente asiático (119).

O primeiro surto de ZIKV descrito na literatura ocorreu na Oceania, especificamente nas Ilhas Yap, Estados Federados da Micronésia, em 2007. Foram identificados 185 casos suspeitos de ZIKV, destes 49 foram confirmados, apresentando sinais e sintomas que foram associados à doença, como febre, cefaleia, *rash* cutâneo, artralgia, mialgia e conjuntivite. A infecção por ZIKV foi considerada de baixa gravidade (93).

Em 2013 a epidemia de ZIKV aconteceu na Polinésia Francesa, no Oceano Pacífico a 6.000 km da Austrália. A epidemia que durou de outubro de 2013 a abril de 2014, revelou consequências neurológicas e autoimunes a pacientes acometidos por ZIKV, 8.746 casos suspeitos 396 foram confirmados, cerca de 40 indivíduos infectados pelo ZIKV desenvolveram a SGB, os demais apresentaram acometimento neurológico, como mielites e encefalites (103,121). Os pesquisadores alertaram sobre a importância da vigilância da doença entre os países onde os mosquitos do gênero *Aedes* circulavam (121).

O ZIKV foi detectado no Japão entre viajantes oriundos da Polinésia Francesa (28), e arquipélagos como Nova Caledônia (122) e Ilha de Páscoa (123) possível fonte da amostra de ZIKV isolada no Haiti, posteriormente circulante no Brasil (124,125). A entrada e circulação de novos patógenos como o ZIKV em território brasileiro pode ser resultado do trânsito de populações estrangeiras no país, associado as dificuldades enfrentadas pelo sistema de saúde brasileiro na vigilância de fronteiras e no enfrentamento de doenças emergentes (124,126,127).

2.4.2 O vírus Zika no Brasil

Em 2015, indivíduos que residiam em Natal, capital do Rio Grande do Norte e em Camaçari, município da Bahia, foram acometidos por uma doença descrita inicialmente como “Síndrome semelhante a Dengue” caracterizada pelo aparecimento de rash cutâneo maculopapular, na maioria dos casos com prurido, sinais de febre, cefaleia, artralgia, mialgia e conjuntivite (6,9), sintomas semelhantes aos apresentados nos acometimentos por ZIKV (93). Ao todo foram confirmados 15 casos de infecção por ZIKV através do RT-PCR, em sua maioria mulheres jovem-adultas (6,9).

Posteriormente, em 2015, cerca de 14.835 casos de doenças exantemáticas foram notificados nos distritos sanitários de Salvador e 24 pacientes foram hospitalizados com suspeita de SGB, tendo como causa provável a infecção por ZIKV (128). No mesmo ano, ainda no nordeste brasileiro, observou-se o aumento no número de crianças nascidas com

microcefalia, um crescimento acentuado de uma taxa basal de 5,6 casos a cada 100.000 nascidos vivos, para 49,9 a cada 100.000 nascidos vivos (129,130).

Formulou-se a hipótese de que os casos de microcefalia teriam relação com a infecção por ZIKV (11). Através de estudos de caso-controle realizados no Brasil (8) e estudo retrospectivo na Polinésia Francesa (131), foram obtidos resultados significativos para a possível relação. O ZIKV foi encontrado no tecido nervoso através de autópsia fetal (111) e em amostras de fluido amniótico (92) de fetos diagnosticados com microcefalia, evidenciando o neurotropismo do vírus.

A partir de setembro de 2015 a maio de 2016, foi realizado o recrutamento de gestantes que desenvolveram *rash* cutâneo e sintomatologia semelhante à infecção por ZIKV, no Rio de Janeiro. A coorte gerada foi imprescindível para a obtenção de informações relacionadas às implicações do ZIKV à saúde materna e seus efeitos deletérios ao organismo fetal, principalmente no sistema nervoso central (132–134).

2.4.3 Repercussões da infecção por ZIKV ao binômio materno-infantil

O sítio placentário possui tropismo a diversas infecções que podem ocasionar efeitos deletérios, que em um organismo feminino não-gravídico ocorreriam de forma branda, apesar de possuir uma resposta inata ativa contra microrganismos (41). As infecções de maior preocupação são aquelas em que o agente consegue atravessar a barreira placentária e acometer o conceito (135), como o ZIKV (136).

Através dos estudos de coorte, com gestantes infectadas pelo ZIKV, realizados no Brasil (132,137), estudos histopatológicos (138) e de neuroimagem (11), observou-se a microcefalia, ventriculomegalia, calcificação cerebral, atrofia cerebral, artrogripose e hemorragias parenquimais em conceitos, independentemente da idade gestacional em que a infecção foi adquirida. Foram observados danos oculares (12,134) e outras disfunções no sistema nervoso central e prejuízo a outros órgãos, como nos casos de bexiga neurogênica (10). Na presença de outras infecções simultâneas ao ZIKV no organismo materno, foram observados desfechos como a prematuridade e abortamento (137).

De acordo com o Ministério da Saúde (139), além da microcefalia, o conjunto de manifestações como o comprometimento do sistema osteomioarticular, alterações neurossensoriais, disfagia, disfunção do tronco encefálico, irritabilidade, crises epiléticas, contratura de membros, desproporção craniofacial e outras alterações no SNC observadas através de neuroimagens caracterizam a Síndrome Congênita associada à infecção por ZIKV (SCZ). Segundo Teixeira et al. (140) os principais achados em neuroimagens de crianças com

SCZ são a ventriculomegalia, calcificação intracraniana e volume cerebral diminuído. O potencial das alterações provocadas pela SCZ permanecendo sob investigação (139). A região do país com maior número de registros de casos e óbitos associados à SCZ foi a Nordeste entre 2015 e 2016, sendo Pernambuco o principal estado, com 21,3% das notificações do país (141).

Além de interferências no crescimento e desenvolvimento infantil ocasionados pela SCZ, observam-se repercussões emocionais e psicossociais nas vidas de mães cuidadores de crianças com SCZ. Há o enfrentamento da condição sem o devido apoio social do parceiro e demais familiares (142), principalmente em um momento permeado por mudanças hormonais, físicas e emocionais, como o puerpério (143). De acordo com Barros et al. (142), observa-se entre as mães de crianças com síndromes congênitas, uma sobrecarga acima do esperado para o ciclo gravídico-puerperal. Segundo Diniz (144), o impacto da infecção por ZIKV na vida das mães ocorreu de forma desigual, de acordo com as características sociodemográficas. Para Barros et al. (142), o desenvolvimento de rodas de conversa e de redes de apoio, fortalece a causa das mães que vivenciam situações semelhantes pode auxiliar no enfrentamento de dificuldades no cuidado à criança.

É importante salientar que a infecção por ZIKV também incide sobre os direitos reprodutivos das mulheres. Durante a epidemia do ZIKV no Brasil houve um aumento no incentivo a postergação de gestações, bem como o sentimento de apreensão por parte das gestantes quanto aos prejuízos acarretados ao conceito devido ao possível acometimento pela doença. Além do sentimento de culpa, devido aos problemas desencadeados pela infecção no desenvolvimento do bebê. A epidemia do ZIKV retomou reflexões importantes sobre melhorias na oferta do planejamento reprodutivo pela atenção primária à saúde, além da importância da descriminalização do abortamento e a necessidade de garantia do procedimento no país, de forma legal e segura, não apenas para os casos atualmente previstos em lei (144,145).

2.4.4 Dados epidemiológicos do vírus Zika no Brasil

No ano de 2016, até a semana epidemiológica (SE) 52, houve o registro de 215.319 casos suspeitos de febre pelo ZIKV no Brasil (146), observando-se uma expressiva redução no número de casos suspeitos até a SE 52 de 2018, quando 8.680 casos foram registrados (147).

O número de registros de suspeita de ZIKV entre as gestantes também sofreu alterações, até a SE 52 de 2016, 17.000 casos suspeitos eram grávidas, com posterior

confirmação de 11.502 casos (146). Em 2018, os casos suspeitos em gestantes foi 1.097, sendo 449 posteriormente confirmados (147). De acordo com os boletins epidemiológicos (146,147) a incidência de ZIKV no Brasil em 2016 de 104,9 por 100.000 habitantes, alcançou 8,5/100.000 habitantes em 2018. Mesmo com o avanço no conhecimento e a instalação de critérios diagnósticos, o diagnóstico da infecção permanece clínico-epidemiológico e laboratorial (147).

Quanto ao monitoramento de casos por infecção congênita, entre a 45^o/2015 a 10^o SE/2020 foram notificados 18.828 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionados ao ZIKV, 3.523 foram confirmados, a maioria dos casos notificados é proveniente do nordeste do país (62,3%). No mesmo período houve 299 casos confirmados na região norte do país, 84 (28,1%) deles no estado do Amazonas (148).

A provável entrada do ZIKV na capital do Amazonas ocorreu em janeiro de 2015, proveniente da região nordeste do país. A persistência da infecção no estado entre 2015 a 2018, com aumento do número de casos em abril de 2016, 2017 e 2018, pode estar relacionada a fatores climáticos, sociodemográficos e imunológicos. Estima-se que entre janeiro de 2015 a setembro de 2018, tenham ocorrido 4.929 casos de infecção por ZIKV no estado, sendo 46 casos notificados de microcefalia, com concentração do número de casos na capital do estado (149,150). Até o mês tal de 2020 Amazonas registrou 38 casos diagnosticados entre a primeira e a décima SE/2020, sem o registro de óbitos pela infecção por ZIKV (151).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas em um serviço de referência para doenças infecciosas em Manaus – Brasil.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil de eritrograma, leucograma, plaquetograma e índices hematimétricos de gestantes com quadro exantemático e suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas na FMT-HVD.
- Descrever a relação entre características obstétricas, infecção por ZIKV ou outras infecções e o perfil hematológico da gestante.
- Descrever a relação entre o perfil hematológico das gestantes ao momento da infecção por ZIKV com o desfecho gestacional.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Modelo de estudo

Estudo clínico-epidemiológico, de corte seccional, com gestantes acompanhadas no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) da FMT-HVD durante o período de maior transmissão do ZIKV no Amazonas.

4.2 Aspectos éticos

O presente estudo é vinculado ao estudo de seguimento intitulado “Características epidemiológicas, clínicas, nutrológicas, virológicas, histopatológicas e imunológicas da infecção por vírus Zika em gestantes com doença exantemática aguda e sua relação com a microcefalia ou eventuais desfechos adversos em Manaus, Amazonas”, aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-HVD sob o CAAE: 60168216.2.0000.0005 (ANEXO A), financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT-MS).

Entendendo que o presente estudo poderia oferecer riscos referentes ao sigilo e privacidade das gestantes entrevistadas, os dados nominais e dados que permitissem a identificação das gestantes foram substituídos por números, de forma garantir os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos.

4.3 População de estudo

A partir de dezembro de 2015 a novembro de 2017, mulheres autodefinidas como gestantes, que apresentaram quadro clínico acompanhado de manifestações exantemáticas e notificadas como casos suspeitos de infecção por ZIKV pela Fundação de Vigilância em Saúde (FVS) e que procuraram por atendimento na FMT-HVD, foram acompanhadas por equipe multidisciplinar no ambulatório de DIP da FMT-HVD. As gestações foram confirmadas através do teste Beta-HCG, ultrassonografia ou exame clínico.

4.4 Procedimentos do estudo de seguimento

4.4.1 Recrutamento das gestantes para o estudo

Ao dar entrada na FMT-HVD buscando atendimento, a gestante foi acolhida pela enfermeira da equipe multidisciplinar do ambulatório de DIP, encaminhada ao atendimento com médicas infectologistas da equipe. Após o atendimento médico e solicitação de exames, a pesquisa foi apresentada à gestante e a mesma foi convidada a participar. Após a apresentação da pesquisa e seus objetivos, foi realizada a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), caso as gestantes consentissem a participação, eram convidadas a assinar

o termo. Nos casos de gestantes menores de 18 anos, após o processo de apresentação da pesquisa e do termo para a gestante e seu responsável, caso ambos assentissem a participação, as gestantes foram convidadas a assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e seus responsáveis o respectivo TCLE. Após o aceite e assinatura do termo, a gestante foi inserida na coorte de pacientes acompanhadas, recebendo uma numeração sequencial.

4.3.2 Obtenção e análise das amostras biológicas

Após explicação sobre a finalidade da coleta de amostras sanguínea e urinária, a gestante foi encaminhada para a coleta de amostra sanguínea no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da FMT-HVD. Foram coletados 10 ml de amostra sanguínea por meio de punção venosa no antebraço da gestante, com agulha estéril e descartável, armazenada em tubo estéril e posteriormente analisada. Para obtenção da amostra de urina, foi solicitado à gestante a coleta de 50 ml de urina, em frasco estéril ofertado pelo LAC, em até 12 dias a contar da data inicial de manifestações dos sintomas exantemáticos.

Através da amostra sanguínea investigou-se, por meio de sorologias (detecção de IgM e IgG), a presença das infecções que compõem a Síndrome de TORCH ampliado (Toxoplasmose, Rubéola, Sífilis, Citomegalovírus, Herpes Mononucleose infecciosa e Parvovirose) e as seguintes infecções crônicas: Hepatites B e C. Investigou-se a presença de infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV) por meio do Ensaio Imunoenzimático (Anti-HIV – ELISA I).

Para o diagnóstico de ZIKV as amostras de sangue e urina foram processadas através da reação da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), método empregado pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) de Manaus e LAC da FMT-HVD, laboratórios responsáveis pela realização do exame para ZIKV. O diagnóstico para ZIKV foi confirmado através da detecção de fragmentos do RNA viral em uma das amostras ou ambas.

Investigou-se a presença das arboviroses DENV, CHIKV, MAYV e OROV, através dos métodos diagnósticos estabelecidos no estudo de coorte (QUADRO 2). A saber:

Quadro 2 - Métodos diagnóstico específicos para detecção de arboviroses*

Arbovirose	Período de doença	Métodos diagnósticos específicos
Dengue	0 a 5 dias	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (153).

	>5 dias	Ensaio Imunoenzimático (ELISA) ou MAC-ELISA: Detecção dengue IgM
Chikungunya	0 a 7 dias	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (154,155)
	>5 dias	Ensaio Imunoenzimático (ELISA) ou MAC-ELISA: Detecção dengue IgM (156,157).
Mayaro	2 a 5 dias	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (153,158).
	>5 dias	EIA-ICC (<i>Enzyme Immunoassay On Infected Cultured Cells</i>) ELISA (159).
Oropouche	2 a 5 dias	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (153,158).
	>5 dias	EIA-ICC ELISA (159)

*Métodos diagnósticos adotados no estudo: “Características epidemiológicas, clínicas, nutrológicas, virológicas, histopatológicas e imunológicas da infecção por vírus Zika em gestantes com doença exantemática aguda e sua relação com a microcefalia ou eventuais desfechos adversos em Manaus, Amazonas”.

Durante a realização da primeira consulta, foram coletados os dados sociodemográficos das gestantes e resultados de exames registrados na caderneta pré-natal. Os dados coletados foram registrados em uma base de dados e no prontuário eletrônico no sistema *i-Doctor* da FMT-HVD.

4.5 Procedimentos do estudo

Para o presente estudo, foram selecionadas as gestantes participantes do estudo de seguimento com suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas na FMT-HVD e que realizaram o hemograma durante o acompanhamento na FMT-HVD.

Não houve registro de gestantes com histórico de distúrbios hematológicos ou doenças autoimunes, anterior à suspeita de infecção por ZIKV.

4.6 Coleta de dados

O período de coleta de dados deste estudo ocorreu entre setembro a novembro de 2019. Os dados sociodemográficos e obstétricos das gestantes foram obtidos através da coleta realizada durante a primeira consulta no ambulatório. Os dados referentes aos exames realizados foram extraídos do sistema *i-Doctor*, de acordo com o número de prontuário de cada gestante.

Para a caracterização sociodemográfica foram coletadas informações referentes a idade, escolaridade, estado civil, ocupação, bairro ou zona de habitação da cidade de Manaus. Com relação as características obstétricas foram coletados os antecedentes obstétricos da gestante: número de gestações, abortamentos, paridade, quando disponível o histórico de distúrbios hematológicos em gestações anteriores e doenças autoimunes; dados referentes a gestação atual: data da última menstruação, data provável do parto, idade gestacional e trimestre em que a infecção ocorreu, data de nascimento do concepto, desfecho do parto, peso do concepto, valor do Apgar no primeiro e quinto minuto de vida.

Quanto às infecções (TORCH ampliado e outras arboviroses), foram coletados dados dos exames realizados, registrados tanto na plataforma *i-Doctor*, como na caderneta de pré-natal das gestantes. Foram coletados a data de realização dos exames, método diagnóstico e resultado dos exames. Em relação à infecção por ZIKV, foram coletados dados referentes a data de início dos sintomas, sintomatologia apresentada pelas gestantes, resultado do RT-PCR realizado para ZIKV, datas de coleta e processamento do exame.

Em relação as características hematológicas foram coletadas informações disponíveis nos hemogramas realizados pelas gestantes. Foram coletados a data de processamento do exame, valores de hemácias, hemoglobina, hematócrito, leucócitos, segmentados, bastões, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos e contagem plaquetas. Quanto aos índices hematimétricos, importantes para a avaliação dos eritrócitos circulantes na corrente sanguínea, foram coletados o VCM, HCM, CHCM e RDW. Quando disponíveis foram avaliados mielócitos e metamielócitos, MPV que pode encontrar-se elevado na presença de pré-eclâmpsia, teste procalcitonina (PCT) indicador de processos infecciosos em curso e PDW, para avaliar o tamanho das plaquetas circulantes.

Tais informações foram escolhidas devido a sua capacidade de auxiliar no diagnóstico de anemias, policitemias, infecções, processos alérgicos e disfunções plaquetárias.

Para a classificação das alterações hematológicas segundo o trimestre gestacional em que a gestante se encontrava, utilizou-se os parâmetros descritos no quadro apresentado a seguir:

Quadro 3 - Parâmetros adotados para avaliação dos hemogramas das gestantes com suspeita de infecção por ZIKV atendidas na FMT-HVD.

Hemocomponentes	Valores de referência		
	Primeiro trimestre	Segundo trimestre	Terceiro trimestre
Hemácias	3.9-5.6 milhões/mm ³	3.9-5.6 milhões/mm ³	3.9-5.6 milhões/mm ³
Hemoglobina	11-13,9 g/dL	9,7-14,8 g/dL	9,5-15,0 g/dL

Hematócrito	31-41%	30,0-39,0%	28,0-40,0%
VCM	81-96 x m ³	82-97 x m ³	81-99 x m ³
HCM	30-32 pg/célula	30-33 pg/célula	29-32 pg/célula
CCHM	32-36 g/dL	32-36 g/dL	32-36 g/dL
RDW	12,5-14,1%	13,4-13,6%	12,7-15,3%
Leucócitos	5,7-13,6x10 ³ /mm ³	5,6-14,8x10 ³ /mm ³	5,9-16,9x10 ³ /mm ³
Segmentados	36-10,1x10 ³ /mm ³	3,8-12,3x10 ³ /mm ³	3,9-13,1x10 ³ /mm ³
Eosinófilos	0-0,6x10 ³ /mm ³	0-0,6x10 ³ /mm ³	0-0,6x10 ³ /mm ³
Basófilos	0-0,1x10 ³ /mm ³	0-0,1x10 ³ /mm ³	0-0,1x10 ³ /mm ³
Linfócitos	1,1-3,6x10 ³ /mm ³	0,9-3,9x10 ³ /mm ³	1,0-3,6x10 ³ /mm ³
Monócitos	0,1-1,1x10 ³ /mm ³	0,1-1,1x10 ³ /mm ³	0,1-1,4x10 ³ /mm ³
Contagem de plaquetas	174.000-391.000/mm ³	155.000-409.000/mm ³	146.000-429.000/mm ³
MPV	7,7-10,3/μm ³	7,8-10,2/μm ³	8,2-10,4/μm ³

Fonte: Retirada do livro Obstetrícia de Williams, 24. ed.; 2016; p. 1287.

Após coletadas as informações sociodemográficas, obstétricas, hematológicas, relacionadas ao ZIKV e outras infecções, as gestantes incluídas no estudo foram distribuídas em quatro subgrupos segundo a presença de infecção por ZIKV, são eles:

- Infecção por ZIKV: infecção apenas por ZIKV, com positividade confirmada via RT-PCR.
- Infecção por ZIKV e outras infecções: resultado teste diagnóstico positivo para ZIKV e outras infecções.
- Outras infecções: resultado teste diagnóstico positivo para outras infecções, exceto ZIKV.
- Não-positivo para infecções: resultado teste diagnóstico negativo ou indeterminado para ZIKV e negativo para as outras infecções investigadas.

Para a análise de dados criou-se a variável dicotômica desfecho gestacional, onde considerou-se:

4.7 Definição das variáveis

Para o primeiro e segundo objetivo específico, considerou-se:

Variáveis dependentes:

- Variáveis hematológicas: hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CCHM, RDW, leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, MPV, PDW, PCT.

Variáveis independentes:

- Variáveis obstétricas: Gestações prévias, histórico de abortamento, presença de intercorrências obstétricas: sangramento vaginal e contrações uterinas.
- Situação de infecção: infecção por ZIKV, infecção por ZIKV e outras infecções, outras infecções, não-positivos para infecções.

Para o terceiro objetivo específico, considerou-se:

Variáveis dependentes:

- Desfecho gestacional desfavorável: a presença de ao menos uma das seguintes características: abortamento, natimortalidade, prematuridade, baixo peso ao nascer, RN com microcefalia, RN com Boletim Apgar ≤ 07 pontos no primeiro minuto de vida.
- Desfecho gestacional favorável: a presença de todos os seguintes aspectos: nascimento do concepto vivo, a partir de 37 semanas, com peso ≥ 2.500 g ao nascer e com Boletim Apgar ≥ 08 pontos no primeiro minuto de vida.

Variáveis independentes:

- Variáveis hematológicas: hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, CCHM, RDW, leucócitos, segmentados, eosinófilos, basófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas, MPV, PDW, PCT.

4.8 Análise de dados

Os dados obtidos foram incorporados em uma base construída no software *Microsoft Excel* 2016 e analisados através do software *RStudio* versão 1.3.959.

Inicialmente para a caracterização sociodemográfica, obstétrica, neonatal e infecciosa da população de estudo, os dados foram analisados descritivamente, por meio de frequência absoluta e percentual para dados categóricos. Para os dados contínuos, como os valores dos hemocomponentes e índices hematimétricos e plaquetários foram calculadas as medianas e respectivos intervalos interquartis, após identificar a distribuição não normal dos dados identificada pelo teste Shapiro Wilk. As variáveis categóricas foram avaliadas por meio do teste Qui-quadrado de Pearson (P-valor $<5\%$).

Para atender ao segundo objetivo proposto no estudo, testou-se a associação da infecção (ZIKV; ZIKV e outra infecção; outras infecções; e não-positivo) com as variáveis hematológicas. Utilizou-se a ANOVA bivariada. Para as variáveis que não se adequaram à ANOVA, utilizou-se o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, seguido pelo teste *post-hoc* de Dunn, para as comparações múltiplas das medianas e intervalos interquartis apresentados para cada situação de infecção. A significância estatística adotada foi P-valor menor que 5%.

Em relação ao terceiro objetivo específico, ao testar a associação do perfil hematológico com o desfecho gestacional, considerou-se a variável desfecho gestacional como dicotômica: desfecho gestacional desfavorável ou favorável. A associação foi testada através da análise bivariada com o teste T *Student*. Para as variáveis que não se adequaram, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

As variáveis com P-valor $<0,2$ foram incluídas no modelo de regressão log-binomial, inseridas uma a uma, avaliando-se a significância e a magnitude das medidas. Utilizou-se a estimativa de Risco Relativo, deixando-se no modelo final somente as variáveis com significância estatística menor que 5%. No processo de modelagem não foi identificada interação ou modificação de efeito. A qualidade do ajuste do modelo foi baseada no gráfico *Half-Normal Plot*, com envelopes simulados.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho serão apresentados em formato de artigo científico: “Perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por vírus Zika acompanhadas em um serviço de referência em Manaus – Brasil” abordando os três objetivos específicos propostos neste estudo.

5.1 Artigo: Perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por vírus Zika acompanhadas em um serviço de referência em Manaus – Brasil

Anny Beatriz Costa Antony de Andrade¹, Maria Jacirema Ferreira Gonçalves^{1,2}, Elijane de Fátima Redivo³, Maria das Graças Costa Alecrim³, Flor Ernestina Martinez-Espinosa^{1,3}.

1– Instituto Leônidas & Maria Deane – FIOCRUZ Amazônia.

2 – Universidade Federal do Amazonas.

3 – Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado.

Resumo

Objetivo: descrever o perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas em um serviço de referência para doenças infecciosas em Manaus – Brasil. **Métodos:** Estudo clínico-epidemiológico, seccional com gestantes com manifestação exantemática que procuraram atendimento entre 2015 a 2017. Foram incluídas 499 gestantes, classificadas em quatro subgrupos, segundo a confirmação laboratorial de infecções: ZIKV positivo; ZIKV e outra infecção; Outra infecção e Não positivo. Os parâmetros hematológicos foram analisados descritivamente. Testou-se a associação entre a situação de infecção materna e o perfil hematológico, e a associação entre o perfil hematológico materno e o desfecho gestacional. **Resultados:** Observou-se parâmetros hemáticos e plaquetários similares entre as gestantes. No entanto, observou-se uma associação significativa entre a baixa contagem de linfócitos maternos e o diagnóstico positivo para ZIKV ($p < 0,001$). Identificou-se uma associação entre o aumento na contagem plaquetária materna e a ocorrência de desfecho gestacional desfavorável. **Conclusão:** Identificou-se um perfil hemático e plaquetário semelhante entre as gestantes, diferindo apenas a baixa contagem de linfócitos entre as gestantes ZIKV positivo. Quanto ao desfecho gestacional, observou-se que além dos prejuízos acarretados pela infecção por ZIKV descrita na literatura, alterações plaquetárias maternas podem acarretar desfechos desfavoráveis, faz-se necessário o acompanhamento adequado durante o pré-natal.

Palavras-chave: Arbovírus; Zika vírus; Gestação; Saúde materna.

Abstract

Objective: This study described the hematological profile of pregnant women with exanthema condition reported during the intense transmission of Zika virus (ZIKV) in Amazonas, followed up in a reference center for infectious diseases. **Methods:** Clinical-epidemiological, cross-sectional study with pregnant women who sought care at a reference center for infectious diseases in Manaus, Brazil. The parameters of the maternal hematological profile were calculated. The association between the maternal infection situation and the hematological profile, the association between hematological profile and gestational outcome were investigated. **Results:** Similar blood and platelet parameters were observed among pregnant women. However, there were differences between the lymphocytic parameters of ZIKV-positive pregnant women ($P < 0.001$). An association was identified between the increase in maternal platelet count and the occurrence of unfavorable pregnancy outcome. **Conclusion:** A similar blood and platelet profile was identified among pregnant women, differing only in the low lymphocyte count among positive ZIKV pregnant women. As for the gestational outcome, it was observed that in addition to the losses caused by ZIKV infection described in the literature, maternal platelet changes can lead to unfavorable outcomes, it is necessary to have adequate monitoring during prenatal care.

Keywords: Arboviruses; Zika vírus; Pregnancy; Maternal health.

Introdução

A infecção por ZIKV é uma emergência de saúde no século XXI, declarada pela Organização Mundial de Saúde¹. Está associada a alterações no desenvolvimento de crianças expostas à infecção durante o período gestacional materno². Após a epidemia de ZIKV em 2015, inicialmente no Nordeste brasileiro, as consequências da infecção congênita permanecem sob investigação³.

A relação entre a infecção por ZIKV na gestação e a ocorrência de desfechos deletérios, deve levar em conta as modificações no organismo materno para a manutenção da gravidez^{4,5}. Modulações no sistema imune materno ocorrem de forma a evitar que a gestação seja interrompida pela citotoxicidade dos linfócitos, o que pode ocasionar uma resposta paulatina a infecções, mesmo com o aumento no número de células do sistema imune inato^{4,6,7}.

Além das modificações inerentes ao período gestacional, como a hemodiluição e trombocitopenia⁸⁻¹⁰, alterações hematológicas podem ser desencadeadas devido infecções. Eritropenia, leucopenia e trombocitopenia são quadros observados em gestantes acometidas por outras arboviroses, como vírus da Dengue (DENV) e Chikungunya (CHIKV)^{11,12}. Alterações hematológicas por ZIKV são descritas na população em geral, entre os achados há a trombocitopenia e a leucocitose¹³⁻¹⁸. Apenas um estudo prospectivo desenvolvido com gestantes primatas, não-humanas, constatou a ocorrência de neutrofilia materna¹⁹.

Observando as alterações hematológicas que podem ocorrer durante a gestação e aquelas decorrentes de infecção por arboviroses, há a necessidade de se descrever as características hematológicas de gestantes com ZIKV, considerando as modificações próprias do período gestacional. Os achados elucidarão possíveis alterações no sistema hematológico materno desencadeadas pela infecção por ZIKV na gravidez e suas repercussões sobre o desfecho gestacional.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil hematológico de gestantes com suspeita de infecção por ZIKV acompanhadas em um serviço de referência para doenças infecciosas em Manaus – Brasil.

Métodos

Estudo clínico-epidemiológico, de corte seccional, vinculado a um estudo de coorte com gestantes com quadro exantemático acompanhadas na Fundação de Medicina Tropical Doutor

Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) durante o período de intensa transmissão de ZIKV no Amazonas.

A FMT-HVD é um centro de referência para o tratamento de doenças febris agudas, infecciosas, parasitárias e dermatológicas. A instituição atende pacientes do Amazonas, demais estados brasileiros e países vizinhos.

Cerca de 860 gestantes buscaram atendimento na FMT-HVD, entre 2015 a 2017, e foram direcionadas ao ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) para o acompanhamento com equipe multiprofissional.

As gestantes incluídas no presente estudo não apresentaram histórico de doenças autoimunes ou distúrbios hematológicos prévios.

A coleta de dados sociodemográficos, obstétricos e neonatais foi realizada durante o primeiro atendimento às gestantes. Quando disponíveis, foram coletadas informações descritas na caderneta de pré-natal e da criança. Dados hematológicos e aqueles relacionados às infecções foram obtidos através de análises de amostras de urínaria e sanguínea coletadas.

Para a amostra sanguínea foram coletados 10 ml por meio de punção venosa, no antebraço da gestante, através de um sistema com agulha estéril e descartável. A amostra foi armazenada em tubo estéril e posteriormente analisada. Para a amostra urínaria foram coletados 50 ml de urina, em frasco estéril, em até 12 dias do aparecimento dos sinais exantemáticos.

Através da amostra sanguínea investigou-se, por meio de sorologias (detecção de IgM e IgG), a presença das infecções que compõem a Síndrome de TORCH ampliado (Toxoplasmose, Rubéola, Sífilis, Citomegalovírus, Herpes Mononucleose infecciosa e Parvovirose) e as seguintes infecções crônicas: Hepatites B e C. Investigou-se a presença de infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV) por meio do Ensaio Imunoenzimático (Anti-HIV – ELISA I).

Para o diagnóstico de ZIKV as amostras de sangue e urina foram processadas através da reação da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), método empregado pelo Laboratório Central de Saúde Pública (LACEN) de Manaus e LAC da FMT-HVD, laboratórios responsáveis pela realização do exame para ZIKV. O diagnóstico para ZIKV foi confirmado através da detecção de fragmentos do RNA viral em uma das amostras ou ambas.

O diagnóstico de infecção pelas demais arboviroses ocorreu através de detecção do RNA viral através da RT-PCR, caso a paciente estivesse com cinco ou mais dias da manifestação da doença, as amostras foram avaliadas através de Ensaio Imunoenzimáticos.

Na impossibilidade de realização das sorologias pelas gestantes, foram consultados os exames realizados durante o pré-natal, em cuja rotina do pré-natal, já são realizados no LACEN.

Após a coleta dos dados foi elaborada uma base construída no software *Microsoft Excel* 2016. A análise dos dados foi processada através do software *RStudio* versão 1.3.959.

Para fins de análise quatro subgrupos de gestantes, segundo a situação de infecção, foram estabelecidos: Zika vírus positivo (resultado teste diagnóstico positivo apenas para ZIKV), Zika vírus e outra infecção positiva (resultado teste diagnóstico positivo para ZIKV e outras infecções), outra infecção (resultado teste diagnóstico positivo para outras infecções, exceto ZIKV) e não positivo (resultado teste diagnóstico negativo ou indeterminado para ZIKV e negativo para as outras infecções investigadas).

Para a análise de dados criou-se a variável desfecho gestacional, considerando como desfecho desfavorável a presença de alguma das condições a seguir: abortamento, óbito fetal e/ou neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer, recém-nascido (RN) com microcefalia, RN com adaptação neonatal imediata pelo Score Apgar ≤ 7 pontos no primeiro minuto de vida. Considerou-se como desfecho favorável a presença de todas as seguintes características: nascimento do conceito vivo, a partir de 37 semanas, com peso ≥ 2.500 g ao nascer, sem microcefalia ou outras malformações e com Score Apgar ≥ 08 pontos no primeiro minuto de vida.

A associação da infecção (ZIKV, ZIKV e outra infecção, outras infecções exceto ZIKV e não-positivo) com as variáveis hematológicas, foi testada por meio de ANOVA bivariada. Para as variáveis que não se adequaram à ANOVA, utilizou-se o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis, seguido pelo teste *post-hoc* de Dunn, para as comparações múltiplas das medianas e intervalos interquartis apresentados para cada situação de infecção. A significância estatística adotada foi P-valor menor que 5%.

Considerando a variável desfecho gestacional como dicotômica: desfecho gestacional desfavorável ou favorável, verificou-se a associação com as variáveis hematológicas através da análise bivariada com o teste T *Student*. Para as variáveis que não se adequaram, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. As variáveis com P-valor $<0,2$ foram incluídas no modelo de regressão log-binomial, inseridas uma a uma, avaliando-se a significância e a magnitude das medidas. Utilizou-se a estimativa de Risco Relativo, deixando-se no modelo final somente as variáveis com significância estatística menor que 5%. No processo de modelagem não foi identificada interação ou modificação de efeito. A qualidade do ajuste do modelo foi baseada no gráfico *Half-Normal Plot*, com envelopes simulados.

O presente estudo foi aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-HVD sob o CAAE: 60168216.2.0000.0005, parecer 2.375.813.

Resultados

O fluxo de recrutamento das gestantes para este estudo é apresentado na figura 1:

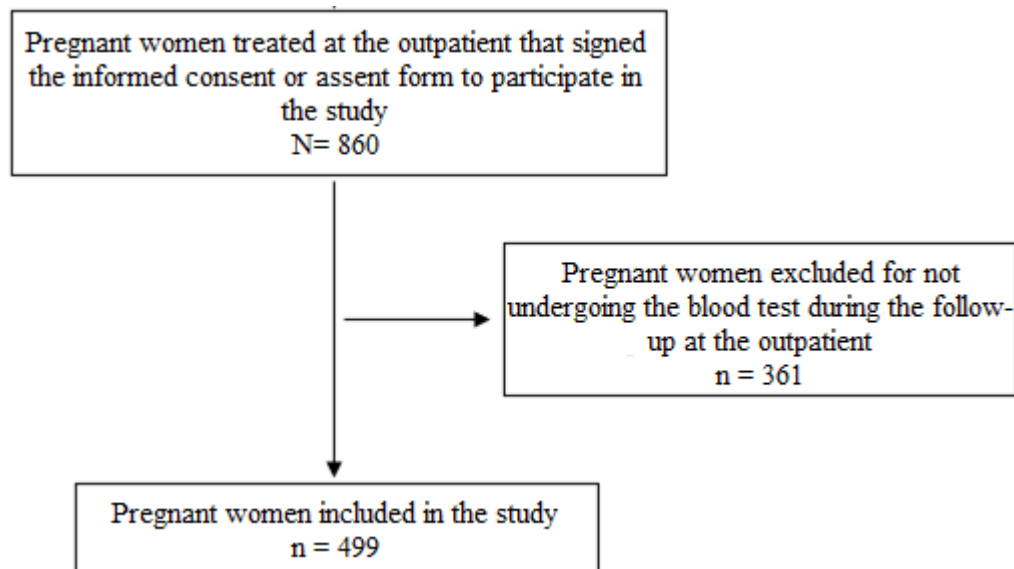


Figura 1 - Fluxo de inclusão das gestantes participantes do estudo, Manaus 2020.

Entre as 499 mulheres que atenderam aos critérios de elegibilidade da pesquisa, 212 foram diagnosticadas com ZIKV, sendo 166 (33,2%) positivas apenas pelo ZIKV, enquanto as outras 46 (9,2%) pacientes foram diagnosticadas com outras infecções além do ZIKV. Houve 57 (11,4%) pacientes diagnosticadas com outra infecção exceto ZIKV e 230 (46,0%) apresentaram resultado não-positivo para ZIKV e outras infecções investigadas.

O tempo entre a manifestação dos primeiros sintomas e a realização dos exames, teste RT-PCR e hemograma completo, variou de 0 a 71 dias, com mediana de 3 dias (Q1 = 2 dias; Q3= 4 dias), a maioria dos casos em que o teste foi realizado acima de 15 dias, houve o resultado não positivo para ZIKV e outras infecções.

As gestantes participantes do estudo concentram-se entre as faixas etárias de 20 a 34 anos, têm o ensino médio completo, convivem com o parceiro e exercem atividade remunerada. Em relação as características obstétricas, observou-se que a maioria das mulheres eram primigestas, no segundo trimestre gestacional. A mediana da idade gestacional em que ocorreu a manifestação dos sintomas foi 22,1 semanas (Q1=15,1 semanas; Q3=30,3 semanas). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre o perfil sociodemográfico e obstétrico das gestantes segundo a situação de infecção apresentada. O histórico de abortamento foi referido por quatro (2,4%) das gestantes com infecção por ZIKV,

e uma gestante com outras infecções. O relato de contrações uterinas prematuras foi maior entre as gestantes ZIKV positivo (12,0%).

Quanto às características neonatais, os registros de peso, altura e medidas antropométricas não apresentam diferenças significativas em relação à situação de infecção. A mediana de idade gestacional ao parto foi 39 semanas (Q1=38 semanas; Q3=40 semanas), as medianas de peso ao nascer, perímetro cefálico e altura foram 3300g (Q1=2975g; Q3=3600g), 34 cm (Q1=33cm; Q3=35cm) e 48 cm (Q1=42cm; Q3=50cm), respectivamente.

A ocorrência de prematuridade, baixo peso ao nascer, microcefalia e Score Apgar ≤ 7 pontos no primeiro minuto de vida, foi maior entre os neonatos de gestantes ZIKV positivo, quando comparados às demais gestantes com diferentes situações de infecção. Os dados relacionados ao desfecho gestacional, conforme a situação de infecção, são apresentados na Tabela 1:

Tabela 1 - Desfecho gestacional segundo a situação de infecção das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil.

Variáveis	Zika vírus	Zika vírus e outra infecção*	Outras infecções*	Não positivo
	n=166 (%)	n=46 (%)	n=57 (%)	n=230 (%)
Abortamento	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Óbito fetal	1 (0,6)	1 (2,1)	0 (0,0)	4 (1,7)
Prematuridade	17 (10,2)	1 (2,1)	3 (5,2)	19 (8,2)
Baixo Peso ao Nascer	14 (8,4)	2 (4,2)	2 (3,5)	11 (4,8)
Microcefalia	6 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Score Apgar <7 no primeiro minuto de vida	11 (6,6)	1 (2,1)	4 (7,0)	9 (3,9)

Nota: *Outras infecções: Dengue, Chikungunya, Mayaro; HIV, Hepatite B, Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Mononucleose e Parvovirose.

Quanto às características hematológicas apresentadas pelas gestantes, observou-se que os valores de mediana e intervalos interquartis dos hemocomponentes, índices hematimétricos e plaquetários não apresentam diferença estatisticamente significativa, segundo a situação de infecção das mulheres. No entanto, houve uma associação significativa entre a presença da infecção por ZIKV e alterações nos valores de linfócitos ($P < 0,001$), utilizando-se como referência as gestantes não positivas (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis hematológicas segundo a situação de infecção das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado em Manaus, Brasil.

Variáveis	Situação da infecção				P-valor
	Zika vírus	Zika vírus e outra infecção*	Outras infecções*	Não positivo	
	n = 166	n = 46	n = 57	n = 230	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Hemoglobina					0,773
Média (DP)	12 (1,1)	12,2 (1)	12 (0,9)	12,1 (1,1)	
Hematócrito					0,435
Média (DP)	35,3 (3,3)	36,1 (3,2)	35,5 (2,9)	35,3 (3,2)	
VCM	88,6 (85,6;92,2)	89,5 (85,8;91,7)	87,7 (84,2;91,5)	88,2 (85,5;90,8)	0,482
HCM	30,2 (29,2;31,5)	30,1 (28,8;31,2)	29,9 (28,4;31,1)	30,1 (29;31,1)	0,494
CCHM	34,1 (33,4;34,7)	33,8 (33,2;34,6)	33,7 (33,3;34,6)	34,1 (33,7;34,6)	0,154
RDW	13,2 (12,3;14)	13,2 (12,2;14,2)	12,9 (11,8;14)	12,9 (12,1;13,9)	0,261
Leucócitos	b** 6350 (5332,5;7577,5)	ab 6550 (5005;7925)	a 7100 (6210;8200)	a 7050 (5500,9045)	0,006
Segmentados	4516,5 (3598;5629,8)	4788 (3640;5715)	4884 (3600;5751)	5008 (3689,8;6122,5)	0,128
Eosinófilos	ab 88 (53,5;149,2)	b 73 (54;125)	ab 98 (66;158)	a 114,5 (62;194,2)	0,009
Basófilos	ab 15 (0,24)	ab 9,5 (0;20,8)	a 16 (0;33)	b 5 (0,23)	0,007
Linfócitos	b 1299 (966;1681,5)	b 1254 (1001;1689)	a 1620 (1329;2047)	a 1487,5 (1134;1953,5)	< 0,001
Monócitos	380,5 (319,8;480)	396 (314;516)	465 (352;567)	425 (319,8;585,5)	0,069
Contagem plaquetária	219500 (189500;259500)	247500 (216950;275250)	241000 (189000;287000)	239000 (194250;284750)	0,131
MPV	8,5 (7,8;9,1)	8,6 (7,7;9,4)	8,6 (7,9;9,1)	8,6 (7,9;9,2)	0,624
PCT	0,2 (0,2;0,2)	0,2 (0,2;0,2)	0,2 (0,2;0,2)	0,2 (0,2;0,2)	0,058
PDW	17,1 (16;17,9)	17,2 (16,5;17,5)	16,9 (15,4;17,8)	16,8 (14,5;17,4)	0,102

VCM: Volume corpuscular médio, HCM: Hemoglobina corpuscular média, CCHM: Concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW: Amplitude de distribuição eritrocitária, MPV: Volume plaquetário médio, PCT: Procalcitonina, PDW: Amplitude de distribuição plaquetária.

*Outras infecções: Dengue, Chikungunya, Mayaro; HIV, Hepatite B, Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Mononucleose e Parvovirose.

**Teste de comparação não-paramétrica de Dunn. Letras distintas diferem ao nível de significância de 0,05.

Foram observados 198 casos de hipocromia, 30,3% em gestantes ZIKV positivo. Houve 145 casos de leucopenia relacionados à neutropenia e linfocitopenia, 37,2% em gestantes ZIKV positivo. Foram observados 76 casos de MPV abaixo do valor esperado para a gestação, sendo 63,1% em gestantes com infecção por ZIKV. Os resultados observados não apresentaram diferenças significativas (dados não apresentados em tabela).

Observou-se associações significativas entre os valores de Volume Corpuscular Médio, Contagem Plaquetária, Procalcitonina, e o desfecho gestacional desfavorável (abortamento, óbito fetal e/ou neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer, microcefalia, adaptação neonatal imediata pelo Score Apgar ≤ 07 pontos no primeiro minuto de vida), conforme apresentado na Tabela 3:

Tabela 3 - Variáveis hematológicas segundo o desfecho gestacional das gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil.

Variáveis	Desfecho gestacional		P-valor
	Desfavorável*	Favorável	
	n = 84	n = 388	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Hemoglobina			0,664
Média (DP)	12 (1,1)	12 (1)	
Hematócrito			0,463
Média (DP)	35,1 (3,2)	35,4 (3,1)	
VCM	87,8 (84,2; 90,6)	88,5 (85,6; 91,6)	0,077
HCM	30,1 (28,5; 30,8)	30,1 (28,9; 31,3)	0,329
CCHM	34,1 (33,4; 34,7)	34,1 (33,5; 34,6)	0,813
RDW	13,2 (12,1; 13,9)	13,1 (12,1; 14)	0,763
Leucócitos	6600 (5427; 5,8440)	6800 (5575; 8137,5)	0,644
Segmentados	4790 (3451,2; 5943)	4769 (3699,8; 5808,2)	0,635
Eosinófilos	105 (58,5; 160,8)	96,5 (56; 162)	0,905
Basófilos	14 (0; 26,2)	11 (0; 24)	0,61
Linfócitos	1442,5 (1125; 1866,5)	1424 (1088,2; 1901,2)	0,661
Monócitos	438,5 (328,8; 509,2)	413 (323,2; 551,5)	0,888
Contagem plaquetária	244000 (208750; 297250)	227000 (189000; 276250)	0,024
MPV	8,5 (7,7; 9,2)	8,6 (7,8; 9,2)	0,567
PCT	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,2)	0,05
PDW	17 (14,5; 17,8)	17 (15; 17,6)	0,819

VCM: Volume corpuscular médio, HCM: Hemoglobina corpuscular média, CCHM: Concentração de hemoglobina corpuscular média, RDW: Amplitude de distribuição eritrocitária, MPV: Volume plaquetário médio, PCT: Procalcitonina, PDW: Amplitude de distribuição plaquetária.

*Desfecho desfavorável: abortamento, óbito fetal e/ou neonatal, prematuridade, baixo peso ao nascer, microcefalia, adaptação neonatal imediata pelo índice Apgar ≤ 07 pontos no primeiro minuto de vida.

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a contagem plaquetária e o desfecho desfavorável da gestação. Observou-se que o aumento na contagem plaquetária está associado ao risco para o desfecho gestacional desfavorável, embora haja baixa magnitude nessa medida (Tabela 4).

Tabela 4 - Risco relativo para desfecho gestacional desfavorável sem gestantes com manifestação exantemática que buscaram atendimento na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brasil.

Preditoras	Desfecho gestacional desfavorável		
	Risco Relativo	IC (95%)	P-valor
(Intercept)	0.059953	0.029551 – 0.121632	<0.001
Contagem plaquetária*	1.000004	1.000002 – 1.000007	0.001

Nota: *Número de observações: 396 resultados

Discussão

As semelhanças entre as características sociodemográficas maternas entre os grupos quanto a presença de infecções por ZIKV, devem ser interpretadas como não diferenciais, uma vez que o agente infeccioso não atua segundo a classe social. Embora se reconheça os impactos que a infecção pode acarretar em populações com condições precárias e com maior vulnerabilidade ao agente infeccioso^{21,22}.

O perfil observado, de mulheres jovem adultas, que convivem com o companheiro e com mais escolaridade é semelhante ao encontrado em mulheres com mais de sete consultas no acompanhamento pré-natal²³. O nível de esclarecimento apresentado pelas gestantes pode ter auxiliado na identificação precoce dos sintomas e busca imediata do atendimento no sistema de saúde, influenciando no tempo de acompanhamento e redução de desfechos deletérios ao binômio materno-infantil.

A concentração de pacientes que manifestaram sintomas a partir do segundo trimestre gestacional pode estar relacionada a ocorrência de casos assintomáticos²⁴ ou oligossintomáticos durante demais períodos gestacionais em outras mulheres, o que pode ter diminuído a busca ativa do serviço de referência e contribuiu para que as gestantes permanecessem alheias à gravidade da infecção.

Período similar de manifestação da sintomatologia foi observado em estudos longitudinais desenvolvidos com gestantes ZIKV positivo²⁵⁻²⁷. Reitera-se que a infecção por ZIKV durante o segundo trimestre gestacional pode aumentar em 5% as chances de alterações no desenvolvimento do conceito²⁸.

O histórico de abortamento referido pelas gestantes pode ter influenciado o desfecho das gestações em curso no decorrer da pesquisa. O histórico de abortamentos pregressos caracterizam a gestação subsequente como alto risco, devido ao risco de prematuridade e baixo peso ao nascer em gestações subsequentes²⁹⁻³², havendo a necessidade de um

acompanhamento diferenciado³³. Possivelmente cientes disso, as mulheres com esse histórico foram mais propensas a buscar atendimento.

Contrações uterinas prematuras podem estar associadas à presença da infecção por ZIKV, que ao entrar em contato com o sistema imune materno e unidade placentária/fetal, pode ter desencadeado a atividade de linfócitos citotóxicos maternos e atividade pró-inflamatória placentária que por sua vez também é responsável pelo início do trabalho de parto^{34,35}, levando ao desfecho gestacional desfavorável, como a prematuridade e consequente baixo peso ao nascer.

As medidas antropométricas dos neonatos e a infecção materna por ZIKV não apresentam diferenças estatisticamente significativas, o que também foi observado em um estudo longitudinal de larga escala realizado em Dallas, com gestantes ZIKV positivo e negativo³⁶, não exclui a possibilidade do desenvolvimento de alterações durante o crescimento e desenvolvimento infantil a longo prazo²⁸. O que reforça a necessidade de acompanhamento infantil de filhos de mulheres com infecção por ZIKV durante o período gestacional.

As semelhanças entre os valores de hemocomponentes e plaquetários segundo a situação de infecção materna, levam a considerar a possibilidade de resultados falso negativos entre as gestantes com resultados não positivos para ZIKV atestados pelo RT-PCR, visto que apresentaram sintomatologia similar às gestantes ZIKV positivo, porém algumas com um tempo de realização do teste maior do que 15 dias. A possibilidade de infecção, mesmo na presença do resultado negativo em amostras de urina e sangue testadas via RT-PCR não pode ser desconsiderada, assim como os valores de sensibilidade e especificidade do teste, principalmente em áreas endêmicas para arboviroses³⁷.

A alteração significativa no valor dos linfócitos de gestantes com infecção por ZIKV, foi o principal achado hematológico relacionado à infecção em gestantes. Os casos observados de hipocromia, leucopenia, neutropenia e baixo MPV diagnosticados entre as gestantes, apesar de não significativos, apresentam um panorama de alterações possíveis a gestantes com infecção por ZIKV. Os resultados contrapõem a neutrofilia relatada em gestantes primatas não-humanas com infecção por ZIKV¹⁹.

O perfil hematológico materno descrito neste estudo pode auxiliar os profissionais de saúde na caracterização da infecção por ZIKV e diferenciação de outras arboviroses em gestantes, visto que plaquetopenia e leucopenia são as principais alterações hematológicas documentadas para outras arboviroses, como DENV e CHIKV^{12,38}.

Além disso, os achados compõem as alterações hematológicas maternas relacionadas à infecção por ZIKV durante o período gestacional. As produções científicas encontradas oferecem um panorama relacionado apenas à população em geral, onde são descritos quadros de leucocitose¹⁵, leucopenia e monocitose¹⁸, trombocitopenia^{13,14,16-18} e o desenvolvimento de Púrpura Trombocitopênica Idiopática³⁹.

A associação entre o aumento na contagem plaquetária e a ocorrência de um desfecho gestacional desfavorável, indica que alterações importantes nos valores de hemocomponentes durante a gestação podem desencadear resultados deletérios. Ao longo do período gestacional, espera-se que a quantidade de plaquetas circulantes na corrente sanguínea materna seja baixa, devido ao consumo placentário^{40,41}. Abortamentos e perdas fetais são descritos entre os principais desfechos de gestantes com distúrbios plaquetários, como nos casos de trombocitemia essencial⁴².

O aumento de plaquetas circulantes na corrente sanguínea materna pode estar relacionado a mudanças na atividade placentária em gestantes com infecções. A presença de infecções no organismo materno podem contribuir para falhas no processo de angiogênese e vasculogênese placentária, o que pode interferir no desenvolvimento de uma gestação adequada, resultando em abortamentos, restrição de crescimento intrauterino, partos prematuros e baixo peso ao nascer⁴³.

Através do presente estudo foi possível identificar as alterações hematológicas maternas decorrentes da infecção por ZIKV e a repercussão das alterações nos hemocomponentes sobre o desfecho gestacional. No entanto, o estudo apresenta limitações inerentes a um estudo clínico observacional de acompanhamento na rotina do serviço. O fato de a maioria das gestantes realizarem apenas um hemograma ao longo do acompanhamento no ambulatório, não permitiu observar a temporalidade e a evolução das características hematológicas maternas ao longo de todo o período gestacional e puerpério. Apesar do acompanhamento planejado, as mulheres entraram no estudo em diferentes estágios da gestação, e eram livres para retornar ou não às consultas subsequentes, o que dificultou a uniformidade no número de consultas e exames das mulheres acompanhadas.

Os resultados aqui apresentados auxiliam na ampliação do conhecimento relacionado às repercussões hematológicas maternas decorrentes da infecção por ZIKV, ao avaliar criteriosamente os resultados de hemogramas completos das gestantes segundo a situação de infecção descrevendo as características hematológicas encontradas, levando em conta as alterações que frequentemente ocorrem na gestação.

Conclusão

Neste estudo foi possível descrever o perfil hematológico de gestantes com quadro exantemático notificado durante a fase mais intensa de transmissão do ZIKV no Amazonas. Foram observadas alterações significativas nos valores linfocitários de gestantes ZIKV positivo. Não foram observadas associações entre o perfil hematológico materno e características sociodemográficas, obstétricas, infecciosas. O estudo mostrou que o aumento na contagem plaquetária materna está associado à ocorrência de desfechos gestacionais desfavoráveis.

Ressalta-se que além da infecção por ZIKV, alterações hematológicas maternas podem contribuir para a ocorrência de desfechos deletérios. Faz-se necessário a oferta de um acompanhamento adequado durante o pré-natal, de forma a identificar oportunamente alterações, presença de infecções e prescrição de tratamento, evitando complicações à saúde materno-infantil.

Referências

1. WHO. Zika: We must be ready for the long haul [Internet]. World Health Organization. 2017 [citado 24 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/commentaries/detail/zika-we-must-be-ready-for-the-long-haul>
2. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR*. janeiro de 2016;65(3):59–62.
3. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. outubro de 2015;21(10):1885–6.
4. Barañao RI. Inmunología del embarazo. *Investigación Clínica*. 2011;52:175–94.
5. Lockitch G. Clinical Biochemistry of Pregnancy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. janeiro de 1997;34(1):67–139.
6. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunologic Research*. dezembro de 2012;54(1–3):254–61.
7. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunology Today*. março de 1999;20(3):114–8.
8. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. fevereiro de 2012;26(1):3–24.
9. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *American Society of Hematology*. 2010;397–402.

10. Rodger M, Sheppard D, Gándara E, Tinmouth A. Haematological problems in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. julho de 2015;29(5):671–84.
11. Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Osorio S, Barona JS, Rosso F. Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis*. novembro de 2017;23(11):1777–83.
12. Seabra MAL, Abreu MHC de, Avila A, Figueiredo AA de F, Campos DA, Freitas SR de O, et al. Dengue na gestação. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(2 Supl 1):S20-3.
13. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, Codrington J, Vredens SGS, Vermaat JS, et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *The Lancet*. março de 2016;387(10022):939–40.
14. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Eurosurveillance*. 30 de janeiro de 2014;19(4):1–4.
15. Schirmer PL, Wendelboe A, Lucero-Obusan CA, Ryono RA, Winters MA, Oda G, et al. Zika virus infection in the Veterans Health Administration (VHA), 2015-2016. Hirayama K, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. maio de 2018;12(5):1–16.
16. Van Dyne EA, Neaterour P, Rivera A, Bello-Pagan M, Adams L, Munoz-Jordan J, et al. Incidence and Outcome of Severe and Nonsevere Thrombocytopenia Associated With Zika Virus Infection—Puerto Rico, 2016. *OFID*. janeiro de 2019;6(1):1–9.
17. Wu Y, Cui X, Wu N, Song R, Yang W, Zhang W, et al. A unique case of human Zika virus infection in association with severe liver injury and coagulation disorders. *Scientific Reports*. dezembro de 2017;7(1):1–8.
18. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *Journal of Clinical Virology*. fevereiro de 2015;63:32–5.
19. Nguyen SM, Antony KM, Dudley DM, Kohn S, Simmons HS. Highly efficient maternal-fetal Zika Virus transmission in pregnant rhesus macaques. *PLoS Pathogens*. 2017;13(5):1–22.
20. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*. agosto de 2008;14(8):1232–9.
21. Donalisio MR, Freitas ARR, Zuben APBV. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2017 [citado 29 de março de 2020];51(0). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100606&lng=en&tlng=en
22. Lesser J, Kitron U. A geografia social do zika no Brasil. *Estudos Avançados*. dezembro de 2016;30(88):167–75.

23. Anjos JC dos, Boing AF. Diferenças regionais e fatores associados ao número de consultas de pré-natal no Brasil: análise do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos em 2013. *Rev bras epidemiol.* dezembro de 2016;19(4):835–50.
24. Zanluca C, Melo VCA de, Mosimann ALP, Santos GIV dos, Santos CND dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* junho de 2015;110(4):569–72.
25. Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine.* 15 de dezembro de 2016;375(24):2321–34.
26. Halai U-A, Nielsen-Saines K, Moreira ML, de Sequeira PC, Junior JPP, de Araujo Zin A, et al. Maternal Zika Virus Disease Severity, Virus Load, Prior Dengue Antibodies, and Their Relationship to Birth Outcomes. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de setembro de 2017;65(6):877–83.
27. Oliveira CS de, Matos HJ de, Ramos FL de P, Pinto AY das N, Almeida M do PS, Guimarães V de PR, et al. Acompanhamento de gestantes com confirmação laboratorial de infecção pelo vírus Zika na região metropolitana de Belém, Estado do Pará, Brasil: dados preliminares. *Revista Pan-Amazônica de Saúde.* dezembro de 2016;7(esp):209–11.
28. CDC. Data & Statistics on Zika and Pregnancy [Internet]. Center for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 31 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/data/index.html>
29. Hammoud AO, Merhi ZO, Diamond M, Baumann P. Recurrent pregnancy loss and obstetric outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* janeiro de 2007;96(1):28–9.
30. Reginald PW, Beard RW, Chapple J, Forbes PB, Liddell HS, Mowbray JF, et al. Outcome of pregnancies progressing beyond 28 weeks gestation in women with a history of recurrent miscarriage. *BJOG:An international journal of O&G.* julho de 1987;94(7):643–8.
31. Sun Y, Che Y, Gao E, Olsen J, Zhou W. Induced abortion and risk of subsequent miscarriage. *International Journal of Epidemiology.* junho de 2003;32(3):449–54.
32. Voigt M, Henrich W, Zygmunt M, Friese K, Straube S, Briese V. Is induced abortion a risk factor in subsequent pregnancy? *Journal of Perinatal Medicine [Internet].* 1º de janeiro de 2009 [citado 29 de março de 2020];37(2). Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2009.37.issue-2/jpm.2009.001/jpm.2009.001.xml>
33. Brasil. Atenção ao pré-natal de baixo risco. 1º ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 320 p. (Cadernos da atenção básica).
34. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang SM, Booth C, et al. Viral Infection of the Placenta Leads to Fetal Inflammation and Sensitization to Bacterial Products

- Predisposing to Preterm Labor. *The Journal of Immunology*. 15 de julho de 2010;185(2):1248–57.
35. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity: IMMUNE SYSTEM IN PREGNANCY. *American Journal of Reproductive Immunology*. 29 de março de 2010;63(6):425–33.
 36. Adhikari EH, Nelson DB, Johnson KA, Jacobs S, Rogers VL, Roberts SW, et al. Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. março de 2017 [citado 4 de novembro de 2018];216(3). Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817301254>
 37. Xavier AR, Kanaan S, Bozzi RP, Amaral LV. Clinical and laboratory diagnosis of Zika fever: an update. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2017 [citado 16 de maio de 2020];53(4). Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20170039>
 38. Evans-Gilbert T. Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 6 de fevereiro de 2017;16–0491.
 39. Boyer Chammard T, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem A-L, Mahevas M, et al. Severe Thrombocytopenia after Zika Virus Infection, Guadeloupe, 2016. *Emerg Infect Dis*. abril de 2017;23(4):696–8.
 40. Piazzze J, Gioia S, Spagnuolo A, Cerekja A. Platelets in pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011;5(4):90–2.
 41. Souza AI, B. Filho M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. março de 2002 [citado 28 de abril de 2020];24(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 42. Gangat N, Wolanskyj A, Schwager S, Tefferi A. Predictors of Pregnancy Outcome in Essential Thrombocythemia: A Single Institution Study of 63 Pregnancies. *Blood*. 16 de novembro de 2008;112(11):1752–1752.
 43. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol*. 22 de agosto de 2019;10:1924.

6. CONCLUSÃO

Através do presente estudo foi possível descrever o perfil hematológico das gestantes com quadro exantemático, durante a fase mais intensa de transmissão do ZIKV no Amazonas. Observou-se que não houve diferenças entre os parâmetros hemáticos e plaquetários, segundo a situação de infecção materna, levando a considerar a presença de resultados falso negativos para ZIKV entre as gestantes não positivo, devido ao tempo entre a manifestação da sintomatologia e a realização do exame.

Não foram observadas relações entre as características obstétricas e o perfil hematológico materno. No entanto, observou-se diferenças significativas nos valores de linfócitos de gestantes com ZIKV, em comparação às gestantes sem a infecção por ZIKV. Também foi possível observar uma associação significativa entre o desfecho gestacional desfavorável e a contagem plaquetária materna.

Reitera-se a importância da captação precoce de gestantes para o pré-natal, sendo essencial na detecção precoce de infecções e oferta oportuna de tratamento e acompanhamento, de forma a reduzir os prejuízos à saúde materno-infantil.

7. REFERÊNCIAS GERAIS

1. WHO. Zika: We must be ready for the long haul [Internet]. World Health Organization. 2017 [citado 24 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/commentaries/detail/zika-we-must-be-ready-for-the-long-haul>
2. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. 2015 [citado 3 de julho de 2019]. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
3. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*. maio de 2011;17(5):880–2.
4. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*. fevereiro de 2015;21(2):359–61.
5. Musso D, Stramer SL, Busch MP. Zika virus: a new challenge for blood transfusion. *The Lancet*. maio de 2016;387:1993–4.
6. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. outubro de 2015;21(10):1885–6.
7. Dick GWA, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. setembro de 1952;46(5):509–20.
8. Araújo TVB de, Rodrigues LC, Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. dezembro de 2016;16(12):1356–63.
9. Zanluca C, Melo VCA de, Mosimann ALP, Santos GIV dos, Santos CND dos, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. junho de 2015;110(4):569–72.
10. Monteiro LMC, Cruz GN de O, Fontes JM, Salles TRDS, Boechat MCB, Monteiro AC, et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. *PLOS ONE*. março de 2018;13(3):1–11.
11. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR*. janeiro de 2016;65(3):59–62.
12. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VVD, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2016;79(1):1–3.
13. Lockitch G. Clinical Biochemistry of Pregnancy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. janeiro de 1997;34(1):67–139.

14. Baraňao RI. Inmunología del embarazo. *Investigación Clínica*. 2011;52:175–94.
15. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2018;62(9):651–7.
16. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunology Today*. março de 1999;20(3):114–8.
17. Soma-Pillay P, Catherine N-P, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89–94.
18. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunologic Research*. dezembro de 2012;54(1–3):254–61.
19. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. fevereiro de 2012;26(1):3–24.
20. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *The Lancet Global Health*. maio de 2018;6(5):e548–54.
21. McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. *American Society of Hematology*. 2010;397–402.
22. Rodger M, Sheppard D, Gándara E, Tinmouth A. Haematological problems in obstetrics. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. julho de 2015;29(5):671–84.
23. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, Shankar AH, Sv Subramanian. Anaemia in low-income and middle-income countries. *The Lancet*. dezembro de 2011;378(9809):2123–35.
24. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. outubro de 2015;(10):1–266.
25. Seabra MAL, Abreu MHC de, Avila A, Figueiredo AA de F, Campos DA, Freitas SR de O, et al. Dengue na gestação. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20(2 Supl 1):S20-3.
26. Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Osorio S, Barona JS, Rosso F. Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis*. novembro de 2017;23(11):1777–83.
27. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, Codrington J, Vreden SGS, Vermaat JS, et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *The Lancet*. março de 2016;387(10022):939–40.
28. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Eurosurveillance*. 30 de janeiro de 2014;19(4):1–4.

29. Schirmer PL, Wendelboe A, Lucero-Obusan CA, Ryono RA, Winters MA, Oda G, et al. Zika virus infection in the Veterans Health Administration (VHA), 2015-2016. Hirayama K, organizador. *PLoS Negl Trop Dis*. maio de 2018;12(5):1–16.
30. Van Dyne EA, Neaterour P, Rivera A, Bello-Pagan M, Adams L, Munoz-Jordan J, et al. Incidence and Outcome of Severe and Nonsevere Thrombocytopenia Associated With Zika Virus Infection—Puerto Rico, 2016. *OFID*. janeiro de 2019;6(1):1–9.
31. Wu Y, Cui X, Wu N, Song R, Yang W, Zhang W, et al. A unique case of human Zika virus infection in association with severe liver injury and coagulation disorders. *Scientific Reports*. dezembro de 2017;7(1):1–8.
32. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *Journal of Clinical Virology*. fevereiro de 2015;63:32–5.
33. Nguyen SM, Antony KM, Dudley DM, Kohn S, Simmons HS. Highly efficient maternal-fetal Zika Virus transmission in pregnant rhesus macaques. *PLoS Pathogens*. 2017;13(5):1–22.
34. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Fundamentos em Hematologia*. 6º ed. Vol. 1. Porto Alegre - RS: Artmed; 2013. 462 p.
35. Kierszenbaum AL. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 677 p.
36. Ovalle WK, Nahirney PC, Netter F. *Netter, bases da histologia*. 2º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. 493 p.
37. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 8º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. 552 p.
38. Magon N, Kumar P. Hormones in pregnancy. *Niger Med J*. 2012;53(4):179–83.
39. Zugaib M. *Zugaib obstetrícia*. 3º ed. Barueri - SP: Manole; 2016.
40. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Hormones and Behavior*. agosto de 2012;62(3):263–71.
41. Mor G, Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity: IMMUNE SYSTEM IN PREGNANCY. *American Journal of Reproductive Immunology*. 29 de março de 2010;63(6):425–33.
42. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological Changes in Hematological Parameters During Pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. setembro de 2012;28(3):144–6.
43. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet]. 1º ed. Genebra: WHO; 2001 [citado 21 de abril de 2019]. 114 p. (A guide for programme managers).
Disponível em:

http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/

44. Almeida PAM de, Ciari Jr. C, Santos JLF, Siqueira AAF de. Curva de hemoglobina em um grupo de gestantes normais. *Rev Saúde Pública*. setembro de 1973;7(3):273–82.
45. Paidas MJ, Hossain N. Hematologic Changes in Pregnancy. In: *Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. New Jersey - USA: John Wiley & Sons; 2011 [citado 19 de julho de 2019]. p. 223. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781444328332.ch1>
46. Whittaker P, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*. julho de 1996;88(1):33–9.
47. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Vol. 1. Geneva: World Health Organization; 2015. 48 p.
48. Oliveira ACMD, Barros AMRD, Ferreira RC. Fatores de associados à anemia em gestantes da rede pública de saúde de uma capital do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. novembro de 2015;37(11):505–11.
49. Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. Malaria-related Anaemia. *Parasitology Today*. novembro de 2000;16(11):469–76.
50. White NJ. Anaemia and malaria. *Malar J*. dezembro de 2018;17(1):371.
51. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of: WHO Global Database of anaemia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [citado 11 de novembro de 2019]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
52. Costa AVS, Madeira LM. O uso do sulfato ferroso na gravidez: reflexões à luz da literatura. *Revista Mineira de Enfermagem*. 2007;11(2):196–200.
53. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al., organizadores. *Obstetrícia de Williams*. 24^o ed. Porto Alegre - RS: Artmed; 2016. 1358 p.
54. Cançado RD. Anemia: winning elbow room in the field of hematology and hemotherapy. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):251–3.
55. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia ferropênica no adulto: causas, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):240–6.
56. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anaemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Res Notes*. agosto de 2011;4:1–5.
57. Gupta N, Gupta S, Lalchandani A, Gupta R, Diwedi S, Singh J. Relationship of degree of anemia as direct or indirect causes of heart failure and its impact on maternal and fetal outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2014;3(4):982–5.

58. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis^{1,2}. *The American Journal of Clinical Nutrition*. fevereiro de 2016;103(2):495–504.
59. Nair M, Churchill D, Robinson S, Nelson-Piercy C, Stanworth SJ, Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. dezembro de 2017;179(5):829–37.
60. Schrier S, Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult [Internet]. Up to Date; 2014 [citado 1º de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/causes-and-diagnosis-of-iron-deficiency-and-iron-deficiency-anemia-in-adults>
61. Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1º de maio de 2000;71(5):1280S-1284S.
62. Brasil. Atenção ao pré-natal de baixo risco. 1º ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012. 320 p. (Cadernos da atenção básica).
63. Brasil. Gestação de alto risco: manual técnico [Internet]. 5º ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012 [citado 14 de abril de 2019]. 282 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf
64. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. outubro de 2011;(10):1–197.
65. WHO, organizador. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. 152 p.
66. Dal Pizzol T da S, Giugliani ERJ, Mengue SS. Associação entre o uso de sais de ferro durante a gestação e nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer e muito baixo peso ao nascer. *Cadernos de Saúde Pública*. janeiro de 2009;25(1):160–8.
67. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Goundan A, Malhotra P. Polycythemia vera and pregnancy: experience of four pregnancies in a single patient. *Arch Gynecol Obstet*. fevereiro de 2011;283(2):393–5.
68. Robinson S, Bewley S, Hunt BJ, Radia DH, Harrison CN. The management and outcome of 18 pregnancies in women with polycythemia vera. *haematologica/the hematology journal*. 2005;90(11):1477–83.
69. Piazzze J, Gioia S, Spagnuolo A, Cerekja A. Platelets in pregnancy. *Journal of Prenatal Medicine*. 2011;5(4):90–2.
70. Souza AI, B. Filho M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. março de 2002 [citado 28 de abril de 2020];24(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842002000100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

71. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoaia B, Peltecu G, Panaitescu AM. Thrombocytopenia in pregnancy. *Maedica - a journal of clinical medicine*. 2016;11(5):55–60.
72. Nomura RMY, Igai AMK, Nunes VN, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em gestações complicadas pela plaquetopenia materna moderada ou grave. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(10):280–5.
73. Santos EV dos, Meirelles Filho J. Plaquetograma em gestantes normais e com pré-eclâmpsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. abril de 2004;26(3):201–6.
74. Valera MC, Parant O, Vaysiere C, Arnal JF, Payrastre B. Essential thrombocythemia and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158:141–7.
75. Gangat N, Wolanskyj A, Schwager S, Tefferi A. Predictors of Pregnancy Outcome in Essential Thrombocythemia: A Single Institution Study of 63 Pregnancies. *Blood*. 16 de novembro de 2008;112(11):1752–1752.
76. Agarwal B. Hematology of infections. *Pediatric Infectious Disease*. dezembro de 2010;II:158–71.
77. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, et al. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood Transfus*. abril de 2015;13(2):184–96.
78. Kivel RM. Hematologic aspects of acute viral hepatitis. *Digest Dis Sci*. novembro de 1961;6(11):1017–31.
79. Lee K-Y, Lee H-S, Hur J-K, Kang J-H, Lee B-C. Clinical features of measles according to age in a measles epidemic. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. janeiro de 2005;37(6–7):471–5.
80. de Azeredo EL, Monteiro RQ, de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [citado 17 de julho de 2019];2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427128/>
81. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. setembro de 2014;5(3):55–64.
82. Santos N, Romanos M, Wigg M. *Virologia Humana*. 3º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015. 1308 p.
83. Charlier C, Beaudoin M-C, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *The Lancet Child & Adolescent Health*. outubro de 2017;1(2):134–46.
84. Horstmann DM. Viral infections in pregnancy. *Yale Journal of Biology and Medicine*. outubro de 1969;42:99–112.

85. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WEL. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. novembro de 2009;147(1):29–32.
86. Hanf M, Friedman E, Basurko C, Roger A, Bruncher P, Dussart P, et al. Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. *Trop Med Int Health*. fevereiro de 2014;19(2):153–8.
87. Oliveira ÉCL de, Pontes ERJC, Cunha RV da, Fróes ÍB, Nascimento D do. Alterações hematológicas em pacientes com dengue. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. dezembro de 2009;42(6):682–5.
88. Evans-Gilbert T. Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection. *Am J Trop Med Hyg*. 6 de fevereiro de 2017;16–0491.
89. Boyer Chammard T, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem A-L, Mahevas M, et al. Severe Thrombocytopenia after Zika Virus Infection, Guadeloupe, 2016. *Emerg Infect Dis*. abril de 2017;23(4):696–8.
90. Sirohi D, Kuhn RJ. Zika Virus Structure, Maturation, and Receptors. *The Journal of Infectious Diseases*. dezembro de 2017;216(suppl_10):S935–44.
91. Bôtto-Menezes CHA, Menezes Neto A, Calvet GA, Kara EO, Lacerda MVG, Castilho M da C, et al. Zika Virus in Rectal Swab Samples. *Emerg Infect Dis*. maio de 2019;25(5):951–4.
92. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*. junho de 2016;16(6):653–60.
93. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 11 de junho de 2009;360(24):2536–43.
94. Dupont-Rouzeyrol M, Biron A, O'Connor O, Huguon E, Descloux E. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *The Lancet*. março de 2016;387:1051.
95. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis*. janeiro de 2015;21(1):84–6.
96. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, Mengelle C, Bujan L, Marchou B, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *The Lancet Infectious Diseases*. outubro de 2016;16(10):1106–7.
97. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR, Berry R, Lai L, Natrajan M, et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. *Emerg Infect Dis*. janeiro de 2017;23(1):99–101.
98. Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*. julho de 2015;68:53–5.

99. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *New England Journal of Medicine*. 18 de fevereiro de 2016;374(7):601–4.
100. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 21 de abril de 2016;374(16):1595–6.
101. Ioos S, Mallet H-P, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses*. julho de 2014;44(7):302–7.
102. Martins OR, Rodrigues P de AL, Santos ACM dos, Ribeiro EZ, Nery AF, Lima JB, et al. Achados otológicos em pacientes pós-infecção pelo zika vírus: estudos de caso. *Audiol, Commun Res*. 2017;22(e1850):1–9.
103. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*. outubro de 2014;19(41):1–8.
104. Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. *Cell Stem Cell*. agosto de 2016;19(2):258–65.
105. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 13 de dezembro de 2016;113(50):14408–13.
106. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. maio de 2016;18(5):587–90.
107. Lee VH, Moore DL. Vectors of the 1969 yellow fever epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bull Wld Hlth Org*. 1972;46:669–73.
108. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. março de 1975;69(1):49–64.
109. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3º ed. Vol. 1. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2019. 740 p.
110. Moreira J, Peixoto TM, Siqueira AM, Lamas CC. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. maio de 2017;23(5):296–305.
111. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 10 de março de 2016;374(10):951–8.
112. Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews*. julho de 2016;29(3):487–524.

113. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. *N Engl J Med*. 27 de setembro de 2018;379(13):1234–43.
114. Smithburn KC. Neutralizing Antibodies Against Certain Recently Isolated Viruses in the Sera of Human Beings Residing in East Africa. *J Immunol*. 1952;69:223–34.
115. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika Virus from *Aedes Aegypti* Mosquitoes in Malaysia*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. maio de 1969;18(3):411–5.
116. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. janeiro de 1981;75(3):389–93.
117. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and Borneo. *AM J HYG*. 1954;59:157–63.
118. Fukunaga T, Rojanasuphot S, Pisuthipornkul S, Wungkorbkiat S, Thammanichanon A. Seroepidemiologic study of arbovirus infections in the north-east and south of Thailand. *Biken J*. dezembro de 1974;17(4):169–82.
119. Duong V, Dussart P, Buchy P. Zika virus in Asia. *International Journal of Infectious Diseases*. janeiro de 2017;54:121–8.
120. Smithburn KC, Kerr JA, Gatne PB. Neutralizing Antibodies Against Certain Viruses in the Sera of Residents of India. *J Immunol*. 1954;72:248–57.
121. Ioos S, Mallet H-P, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine et Maladies Infectieuses*. julho de 2014;44(7):302–7.
122. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*. fevereiro de 2015;21(2):381–2.
123. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Archives of Virology*. março de 2016;161(3):665–8.
124. Campos TDL, Durães-Carvalho R, Rezende AM, de Carvalho OV, Kohl A, Wallau GL, et al. Revisiting Key Entry Routes of Human Epidemic Arboviruses into the Mainland Americas through Large-Scale Phylogenomics. *International Journal of Genomics*. 8 de outubro de 2018;2018:1–9.
125. Lednicky J, Beau De Rochars VM, El Badry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, et al. Zika Virus Outbreak in Haiti in 2014: Molecular and Clinical Data. Reithinger R, organizador. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 25 de abril de 2016;10(4):1–11.
126. Rawlinson T, Siqueira AM, Fontes G, Beltrão RPL, Monteiro WM, Martins M, et al. From Haiti to the Amazon: Public Health Issues Related to the Recent Immigration of

- Haitians to Brazil. Lammie PJ, organizador. PLoS Neglected Tropical Diseases. maio de 2014;8(5):1–4.
127. Veras MA, Moura AA, Sichieri R, Aquino R, Horta B, Conde W, et al. Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil. *Rev bras epidemiol.* junho de 2016;19(2):225–8.
 128. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Diseases.* dezembro de 2015;21(12):2274–6.
 129. Paixão ES, Barreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N, Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health.* abril de 2016;106(4):606–12.
 130. Osorio-de-Castro CS, Silva Miranda E, Machado de Freitas C, Rochel de Camargo K, Cranmer HH. The Zika Virus Outbreak in Brazil: Knowledge Gaps and Challenges for Risk Reduction. *American Journal of Public Health.* junho de 2017;107(6):960–5.
 131. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet.* maio de 2016;387(10033):2125–32.
 132. Brasil P, Pereira Jr JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine.* 15 de dezembro de 2016;375(24):2321–34.
 133. Halai U-A, Nielsen-Saines K, Moreira ML, de Sequeira PC, Junior JPP, de Araujo Zin A, et al. Maternal Zika Virus Disease Severity, Virus Load, Prior Dengue Antibodies, and Their Relationship to Birth Outcomes. *Clinical Infectious Diseases.* 15 de setembro de 2017;65(6):877–83.
 134. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatrics.* setembro de 2017;171(9):847–54.
 135. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 70^o ed. Philadelphia, USA: Elsevier; 2011. 1260 p.
 136. Ferreira de Lima Neto D, Lorenzon-Ojea A, Zago Gomes S, Bandeira C, Zanotto P, Palmisano G, et al. ZIKA virus infection in human placental cells. *Placenta.* março de 2017;51:106.
 137. Redivo EDF. Infecção por Zika vírus e a síndrome TORCH em uma coorte de gestantes com exantema em um hospital de referência para doenças infecciosas no Amazonas [(Dissertação de Mestrado)]. [Manaus - AM]: Universidade do Estado do Amazonas; 2018.
 138. Roberts DJ, Frosch MP. Zika and histopathology in first trimester infections. *The Lancet.* agosto de 2016;388:847–9.

139. Brasil. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [Internet]. 1º ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017 [citado 5 de março de 2019]. 158 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
140. Teixeira GA, Enders BC, Carvalho ALB, Dantas DNA, Carvalho GALF, Silva AN. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. Ciênc saúde coletiva [Internet]. julho de 2018 [citado 26 de agosto de 2019]; Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/analise-do-conceito-sindrome-congenita-pelo-zika-virus/16883>
141. França GVA de, Pedi VD, Garcia MH de O, Carmo GMI do, Leal MB, Garcia LP. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. Epidemiologia e Serviços de Saúde. junho de 2018;27(2):1–12.
142. Barros SMM de, Monteiro PAL, Neves MB, Maciel GT de S. Fortalecendo a rede de apoio de mães no contexto da Síndrome Congênita do vírus Zika: Relatos de uma intervenção. Nova perspectiva sistêmica. 2017;(58):38–59.
143. Ribeiro DHF, Lunardi VL, Gomes GC, Xavier DM, Chagas MC da S. Vivências de cuidado da mulher: a voz das puérperas. Rev enferm UFPE on line. 2014;8(4):820–6.
144. Diniz D. Vírus Zika e mulheres. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. 2016 [citado 17 de março de 2019];32(5). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000500601&lng=pt&tlng=pt
145. Pitanguy J. Os direitos reprodutivos das mulheres e a epidemia do Zika vírus. Cad Saúde Pública [Internet]. 2016 [citado 26 de agosto de 2019];32(5). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000500603&lng=pt&tlng=pt
146. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016 [Internet]. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2017 [citado 15 de fevereiro de 2019] p. 1–11. (Boletim Epidemiológico). Report No.: v. 48, n. 3. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/05/2017_002-Dengue%20SE52_corrigido.pdf
147. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2019 p. 1–14. (Boletim Epidemiológico). Report No.: v. 50, n. 04.
148. Brasil. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020: até a SE 10. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde -

- Ministério da Saúde; 2020 mar p. 35. (Boletim Epidemiológico). Report No.: v. 51, n. 12.
149. Giovanetti M, Faria NR, Lourenço J, Goes de Jesus J, Xavier J, Claro IM, et al. Genomic and Epidemiological Surveillance of Zika Virus in the Amazon Region. *Cell Reports*. fevereiro de 2020;30(7):2275-2283.e7.
 150. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45 de 2018. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2018 nov p. 14. (Boletim Epidemiológico). Report No.: v. 49, n. 53.
 151. Brasil. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes Aegypti* (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 23, 2020. Brasília, DF: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde; 2020 mar p. 28. (Boletim Epidemiológico). Report No.: v. 51, n. 24.
 152. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*. agosto de 2008;14(8):1232–9.
 153. Bronzoni RV d. M, Baleotti FG, Ribeiro Nogueira RM, Nunes M, Moraes Figueiredo LT. Duplex Reverse Transcription-PCR Followed by Nested PCR Assays for Detection and Identification of Brazilian Alphaviruses and Flaviviruses. *Journal of Clinical Microbiology*. 1º de fevereiro de 2005;43(2):696–702.
 154. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, Lambert AJ, et al. Chikungunya Virus in US Travelers Returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis*. maio de 2007;13(5):764–7.
 155. Plante K, Wang E, Partidos CD, Weger J, Gorchakov R, Tsetsarkin K, et al. Novel Chikungunya Vaccine Candidate with an IRES-Based Attenuation and Host Range Alteration Mechanism. Heise M, organizador. *PLoS Pathog*. 28 de julho de 2011;7(7):e1002142.
 156. Johnson BW, Goodman CH, Holloway K, de Salazar PM, Valadere AM, Drebot MA. Evaluation of Commercially Available Chikungunya Virus Immunoglobulin M Detection Assays. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 6 de julho de 2016;95(1):182–92.
 157. Martin DA, Muth DA, Brown T, Johnson AJ, Karabatsos N, Roehrig JT. Standardization of Immunoglobulin M Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Routine Diagnosis of Arboviral Infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(5):1823–6.
 158. Moreli ML, Aquino VH, Cruz ACR, Figueiredo LTM. Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested-PCR. *J Med Virol*. janeiro de 2002;66(1):139–42.
 159. Figueiredo LTM, Shope RE. An enzyme immunoassay for dengue antibody using infected cultured mosquito cells as antigen. *Journal of Virological Methods*. setembro de 1987;17(3–4):191–8.

ANEXO A – Parecer do comitê de ética em pesquisa

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Características epidemiológicas, clínicas, nutrológicas, virológicas, histopatológicas e imunológicas da infecção por vírus Zika em gestantes com doença exantemática aguda e sua relação com a microcefalia ou eventuais desfechos adversos em Manaus, Amazonas

Pesquisador: MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM

Área Temática: Genética Humana;

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 60168216.2.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

Patrocinador Principal: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.375.813

Apresentação do Projeto:

Vide Parecer Substanciado de nº 1806030 emitido em 04/11/2016.

Objetivo da Pesquisa:

Vide Parecer Substanciado de nº 1806030 emitido em 04/11/2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Vide Parecer Substanciado de nº 1806030 emitido em 04/11/2016.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide Parecer Substanciado de nº 1806030 emitido em 04/11/2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Parecer Substanciado de nº 1806030 emitido em 04/11/2016.

Em relação às alterações realizadas no PROJETO PRINCIPAL ZIKA_GESTANTES, readequados TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e NO TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmt.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 2.375.813

Assentimento / Justificativa de Ausência	E_PESQUISA_ZIKA.pdf	18:11:17	GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Zika_Gestantes_CEP.doc	19/09/2016 16:49:42	MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_FVS_AM.pdf	14/09/2016 14:58:29	MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_DENPE.pdf	12/09/2016 17:44:20	MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_DAM.pdf	12/09/2016 17:43:48	MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_gest.pdf	12/09/2016 17:43:16	MARIA DAS GRAÇAS COSTA ALECRIM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 10 de Novembro de 2017

Assinado por:
Marilaine Martins
(Coordenador)

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25
Bairro: D. Pedro I CEP: 69.040-000
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)2127-3572 Fax: (92)2127-3572 E-mail: cep@fmi.am.gov.br