



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

MICHELLE DE OLIVEIRA BRENDOLIN

INFECÇÃO POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NA GESTAÇÃO EM
UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS,
RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro

2020

MICHELLE DE OLIVEIRA BRENDO LIN

INFECÇÃO POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NA GESTAÇÃO EM
UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS,
RIO DE JANEIRO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
graduação *Stricto sensu* em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto
Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de mestre em
ciências.

Orientadoras: Prof Dr^a Patrícia Brasil

Prof Dr^a Mayumi Duarte Wakimoto

Rio de Janeiro

2020

Brendolin, Michelle de oliveira .

Infecção por Dengue, Zika e Chikungunya na Gestação em uma Maternidade de Referência no Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. / Michelle de oliveira Brendolin. - Rio de janeiro, 2020.

102 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2020.

Orientadora: Patrícia Brasil.

Co-orientadora: Mayumi Duarte Wakimoto.

Bibliografia: f. 75-90

1. infecções por arbovírus. 2. Dengue. 3. Febre de chikungunya. 4. Infecção por zika vírus. 5. Gravidez. I. Título.

MICHELLE DE OLIVEIRA BRENDO LIN

INFECÇÃO POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NA GESTAÇÃO EM
UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS,
RIO DE JANEIRO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
graduação *Stricto sensu* em Pesquisa
Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto
Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de mestre em
ciências.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.^a Elizabeth Neves (Membro/Revisora)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Dr.^a Lusiele Guaraldo (Membro)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Flor Ernestina Martinez Espinosa (Membro)
Instituto de Medicina Tropical de Manaus

Prof. Dr. Marise da Silva Mattos (Suplente)

Dedico à minha família, em especial ao meu amado filho Dalto, pelo apoio, carinho e por existir na minha vida, ao meu companheiro Maurício, pela compreensão e paciência e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai (*in memoriam*), por todo amor, cuidado e educação.

Ao meu filho por existir na minha vida, e tornar tudo mais fácil na minha caminhada.

Ao meu esposo pela parceria e apoio.

Às Dr.^{as} Patrícia Brasil e Mayumi Duarte Wakimoto pela oportunidade, apoio, competência, paciência e generosidade em transmitir conhecimento, experiência e por acreditar em mim.

À toda equipe do laboratório, especialmente ao Claudiomar e técnicos da coleta, especialmente Michelle Daminique do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes.

Ao diretor, Dr. Moreira; à chefe da maternidade, Dr. Adriana Colombo; e ao médico plantonista da maternidade, Dr. Gustavo Mourão, do HEAPN.

Ao pediatra Júlio, do Hospital Adão Pereira Nunes.

À coordenadora de Enfermagem da maternidade, Katia e Enfermeiras: Tatiane de Oliveira Carneiro, Clerislene Maria, Sulamita do HEAPN.

À equipe do DFA, em especial a Luana e Renata Rabello, Carolina e Mirian.

À equipe da vigilância em Saúde do INI, em especial ao Fábio Neves pela ajuda e amizade.

Às bolsistas do PIBIC, Pâmela e Larissa.

As amigas Heloísa e Patrícia pelo apoio, amizade e palavras de incentivo.

“O futuro dependerá daquilo que fazemos no presente.”
Mahatma Gandhi

BRENDOLIN, Michelle De Oliveira. **Infecção por Dengue, Zika e Chikungunya na Gestação em uma Maternidade de Referência no Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro.** 2020. 102 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

RESUMO

Chikungunya, dengue e zika são arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*, de extrema relevância mundial e potencial gravidade clínica, sobretudo quando ocorrem na gestação. O objetivo deste estudo foi estimar a proporção de infecção de Dengue, Zika e Chikungunya nas gestantes internadas na Maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, no período de fevereiro de 2018 a junho de 2019; além de verificar a associação entre a infecção por CHIKV e desfechos adversos na gestação. Foram incluídas 1301 gestantes internadas, sendo 17 gestações gemelares. Do total de 284 (21,8%) gestantes infectadas por arbovírus, 249 (87,6%) estavam infectadas pelo VCHIK, 24 (8,4%) pelo VDEN e 11 (4,0%) pelo VZIK, demonstrando a baixa circulação dos vírus Dengue e Zika no período do estudo, no município de Duque de Caxias. A infecção foi detectada durante o primeiro trimestre da gestação em 28 (10,0%) dos casos, no segundo trimestre em 35 (12,3%) e no terceiro trimestre em 218 (76,7%). Metade das gestantes infectadas pelo VCHIK eram assintomáticas, demonstrando a importância do diagnóstico laboratorial durante a gestação. Dentre as gestantes infectadas pelo VCHIK 249/1115 (22,3%) observou-se: 31,7% (OR: 0,83; IC 95% = 0,59-1,16) prematuridade; 9,9% (OR: 0,82; IC 95% = 0,51-1,30) abortos; 3,9% (OR: 0,98; IC 95% = 0,48-2,01) óbitos neonatais e 2,8% (OR: 0,34; IC 95% = 0,15-0,75) óbitos fetais; 2,0% (OR: 1,34; IC 95% = 0,47-3,80) crescimento intrauterino retardado e 2,8% (OR: 2,05; IC 95% = 0,80-5,28) oligodramnia. Não houve diferença entre as proporções de desfechos adversos entre os grupos de gestantes infectadas e não infectadas pelo VCHIK. Este estudo demonstrou a necessidade da vigilância das gestantes e testes diagnósticos de arboviroses para uma abordagem clínica adequada das infecções durante a gravidez.

Palavras-chave: infecções por arbovírus, dengue, febre de chikungunya, infecção por zika vírus, gravidez

BRENDOLIN, Michelle De Oliveira. **Dengue, Zika and Chikungunya Infection During Pregnancy at a Reference Maternity Hospital in the Municipality of Duque de Caxias, Rio de Janeiro.** 2020. 102f.

ABSTRACT

Chikungunya, dengue and zika are arboviruses transmitted by *Aedes aegypti*, of extreme worldwide relevance and potential clinical severity, especially when they occur during pregnancy. The aim of this study was to estimate the proportion of Dengue, Zika and Chikungunya infections in pregnant women admitted to the Maternity Hospital of the State Hospital Adão Pereira Nunes, from February 2018 to June 2019. In addition we looked for the association between CHIKV infection and adverse outcomes. 1301 hospitalized pregnant women were included, including 17 twin pregnancies. Of the total of 284 (21.8%) pregnant women infected with arbovirus, 249 (87.6%) were infected with CHIKV, 24 (8.4%) with DENV and 11 (4.0%) with ZIKV, demonstrating the low circulation of Dengue and Zika viruses during the study period, in the municipality of Duque de Caxias. The infection was detected during the first trimester of pregnancy in 28 (10.0%) of the cases, in the second trimester in 35 (12.3%) and in the third trimester in 218 (76.7%). Half of the pregnant women infected with VCHIK were asymptomatic, demonstrating the importance of laboratory diagnosis during pregnancy. Among pregnant women infected by VCHIK 249/1115 (22.3%), it was observed: 31.7% (OR: 0.83; 95% CI = 0.59-1.16) prematurity; 9.9% (OR: 0.82; 95% CI = 0.51-1.30) abortions; 3.9% (OR: 0.98; 95% CI = 0.48-2.01) neonatal deaths and 2.8% (OR: 0.34; 95% CI = 0.15-0.75) deaths fetal; 2.0% (OR: 1.34; 95% CI = 0.47-3.80) delayed intrauterine growth and 2.8% (OR: 2.05; 95% CI = 0.80-5, 28) oligodramnia. There was no difference between the proportions of adverse outcomes between groups of pregnant women infected and not infected by VCHIK. This study demonstrated the need for surveillance of pregnant women and diagnostic tests for arboviruses for an adequate clinical approach to infections during pregnancy.

Keywords: Arboviruses infections, dengue, chikungunya fever, zika virus infection, pregnancy.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 - Espectro clínico da Chikungunya	22
Figura 2 - Organograma para diagnóstico laboratorial da fase aguda e convalescente para arboviroses chikungunya, dengue e zika.....	40
Figura 3 - Curva de anticorpos anti-VCHIK e carga viral pelo VCHIK	42
Figura 4. Evolução da infecção pelo vírus da dengue segundo parâmetros laboratorial.	43
Figura 5 - Algoritmo de conduta laboratorial para diagnóstico diferencial de VDEN e VZIK	45
Figura 6 - Recomendações para testes de dengue e vírus Zika para gestantes com doença clinicamente compatível e risco de infecção por ambos os vírus	46
Figura 7- Fluxograma das gestantes incluídas no estudo do HEAPN de fevereiro de 2018 a julho de 2019.	56
Figura 8 - Município de Duque de Caxias e arredores.....	57
Figura 9- Fluxograma das gestantes analisadas pelo VCHIV.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características Clínicas e Laboratoriais das Arboviroses.....	17
Quadro 2 - Frequência dos sintomas da chikungunya na fase aguda.	21
Quadro 3 - Definições de casos de infecção pelo VCHIK.....	23
Quadro 4 - Formas atípicas.....	25
Quadro 5 - Sinais de alarme na dengue.....	32
Quadro 6 - Testes de diagnóstico para dengue e amostras.....	44
Quadro 7. Diagnóstico de infecção pelo VCHIK, VDEN e VZIK de acordo com os testes laboratoriais realizados no período de 2018 e 2019.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Cálculo amostral.....	50
Tabela 2. Amostras coletadas 2018-2019 – HEAPN.....	50
Tabela 3. Características clínicas e sociodemográficas das gestantes incluídas no estudo na Maternidade 2018-2019 – HEAPN.....	58
Tabela 4. Resultados laboratoriais das gestantes RT-PCR e/ou sorologia para arboviroses: VCHIK, VDEN, VZIK 2018-2019 - HEAPN.....	59
Tabela 4a. Números de testes positivos para sorologias IgM, IgG e RT-PCR, de acordo com as arboviroses: VCHIK, VDEN, VZIK 2018-2019 - HEAPN.....	59
Tabela 5. Gestantes infectadas pelo arbovírus Chikungunya, Dengue e Zika 2018-2019 - HEAPN.....	60
Tabela 6. Características das gestantes segundo diagnóstico laboratorial de infecção pelo vírus VCHIK, VDEN e VZIK 2018-2019 - HEAPN.....	61
Tabela 7. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VDEN 2018-2019 - HEAPN.....	62
Tabela 8. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VDEN 2018-2019 – HEAPN.....	63
Tabela 9. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VZIK 2018-2019- HEAPN.....	64
Tabela 10. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VZIK 2018-2019 - HEAPN.....	64
Tabela 11. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.....	66
Tabela 12. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.....	67
Tabela 12a. Infecção por Chikungunya na Maternidade do HEAPN em dois grupos de gestantes: admitidas com e sem desfechos adversos na gestação.....	67
Tabela 13. Desfechos adversos em gestantes sem comorbidades e sem outras infecções (HIV, sífilis, VDEN e VZIK), com infecção pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.....	68

LISTA DE SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
VCHIK	Vírus Chikungunya
CIUR	Crescimento Intrauterino Retardado
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
VDEN	Vírus da dengue
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
DPP	Descolamento prematuro de placenta
SCD	Síndrome do choque da dengue
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HEAPN	Hospital Adão Pereira Nunes
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IgG	Imunoglobulinas G
IgM	Imunoglobulinas M
INI	Instituto Nacional de Infectologia
LACEN	Laboratório Central Noel Nutels
MFVP	<i>Maternal-fetal viremia period</i> (Viremia materno-fetal)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em cadeia da polimerase)
PIG	Pequeno para idade gestacional
RN	Recém-nascido
RT-PCR	<i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em cadeia da polimerase em tempo real)
TORCH	Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VZIK	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 ARBOVÍRUS NA GESTAÇÃO	15
2.1.1 Manifestações clínicas das arboviroses	16
2.2 CHIKUNGUNYA.....	18
2.2.1 Vetor, reservatórios e ciclo de transmissão	18
2.2.2 Chikungunya no Mundo	19
2.2.3 Chikungunya no Brasil	19
2.2.4 Manifestações clínicas da Chikungunya	20
2.2.5 Períodos de incubação	21
2.2.6 Fase aguda ou febril	22
2.2.7 Fase subaguda	24
2.2.8 Fase crônica	24
2.2.9 Manifestações atípicas.....	25
2.2.10 Grupos de risco	26
2.2.11 Chikungunya durante a gestação.....	26
2.3 DENGUE.....	27
2.3.1 Dengue no Brasil.....	28
2.3.2 Manifestações clínicas da dengue	30
2.3.2.1 Fase febril aguda.....	31
2.3.2.2 Fase crítica.....	31
2.3.2.3 Fase de recuperação.....	32
2.3.3 Dengue durante a gestação	32
2.4 ZIKA	34
2.4.1 Zika no Mundo.....	35
2.4.2 Zika no Brasil.....	35
2.4.3 Modos de transmissão sexual	36
2.4.4 Manifestações clínicas do Zika vírus	36
2.4.5 Complicações na gestação	37
2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS ARBOVIROSES	40
2.5.1 Métodos laboratoriais – VCHIK.....	40
2.5.2 Métodos laboratoriais - VDEN	42
2.5.3 Métodos laboratoriais VZIK.....	44
3 JUSTIFICATIVA	47
4 OBJETIVOS	48
4.1 OBJETIVO GERAL	48
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
5 METODOLOGIA	49
5.1 DESENHO DO ESTUDO	49

5.1.1 Local do estudo	49
5.1.2 População.....	49
5.1.3 Critérios de Inclusão.....	49
5.1.4 Critérios de exclusão	49
5.1.5 Cálculo amostral	50
5.1.6 Plano de recrutamento das participantes	50
5.2 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS	51
5.2.1 Diagnóstico laboratorial das arboviroses.....	51
5.2.2 Resultados laboratoriais positivos.....	52
5.2.3 Coleta dos dados e registro	53
5.2.4 Variáveis de interesse.....	53
5.2.5 Definições das variáveis de interesse	54
5.3 ANÁLISE DE DADOS.....	54
5.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	55
6 RESULTADOS	56
6.1 Características clínicas e sociodemográficas das gestantes incluídas no estudo	56
6.1.1 Exames laboratoriais realizados.....	59
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES INFECTADAS POR ARBOVIROSES	60
6.3 INFECÇÕES PELO VCHIK, VDEN E VZIK NAS GESTANTES	62
6.3.1 Infecções pelo VDEN na gestação	62
6.3.2 Infecções pelo VZIK na gestação	63
6.3.3 Infecções pelo VCHIK na gestação	65
6.3.4 Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VCHIK	66
6.3.5 Características das gestantes com infecção pelo VCHIK, sem comorbidades de acordo com os desfechos da gestação	68
7 DISCUSSÃO	69
8 OUTRAS CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO.....	73
9 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	75
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DOS DADOS GERAIS	91
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PÓS PARTO.....	92
APÊNDICE C – QUESTIONÁRIOS DADOS DO RECÉM- NASCIDO.....	93
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	94
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	97
ANEXO C- FLUXOGRAMA DAS ARBOVIROSES NO HEAPN	102

1 INTRODUÇÃO

Os arbovírus são transmitidos por vetores artrópodes. Mais de 100 espécies de arbovírus são patogênicas para os seres humanos. Eles pertencem a seis principais famílias de RNA vírus (Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae e Orthomyxoviridae) e, portanto, exibem alta variabilidade genética. Infecções por arbovírus geralmente se manifestam com febre associada a sinais e sintomas cutâneos, articulares, neurológicos ou hemorrágicos. (GUBLER, 2001; CDC, 2015).

Com o aumento da população, o aquecimento global, os desmatamentos, a migração populacional, a ocupação desordenada de áreas urbanas, a precariedade das condições sanitárias e o comércio internacional, percebeu-se maior disseminação das arboviroses que causam Dengue, Zika e Chikungunya, transmitidas principalmente pelo mosquito do gênero *Aedes aegypti*; tornando-se importantes ameaças em regiões tropicais e subtropicais (OMS, 2009, CHARLIER et al, 2017).

Nas Américas, até 2013, a arbovirose de maior importância era a Dengue, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. Com a entrada no Brasil do vírus Chikungunya, em 2013, e do vírus Zika, em 2014, criou-se um desafio para a saúde pública, devido aos sintomas clínicos semelhantes, dificultando o diagnóstico clínico e conduta adequada e tratamento. A disseminação recente da Chikungunya e da Zika nos países onde já existem casos de Dengue desestabilizou ainda mais os sistemas de saúde. No contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são: Dengue, Chikungunya e Zika. (OMS, 2017; LIMA-CAMARA, 2016; DONALISIO, 2017; MS, 2019). Há a possibilidade de coinfeção, que pode ser resultado da transmissão simultânea de vários vírus entre mosquitos e humanos ou transmissão sequencial durante várias picadas de mosquito (VOGELS et al., 2019). A coinfeção por mais de um arbovírus tem implicações epidemiológicas importantes. Infecções mistas nos seres humanos podem causar sintomas ainda mais complexos, tornando o diagnóstico clínico um desafio. Há relato de uma gestante na Colômbia com coinfeção tripla confirmada por vírus da dengue (VDEN-2), chikungunya (genótipo asiático) e zika (linhagem asiática) (VILLAMIL-GÓMEZ et al., 2016).

Novas descobertas foram observadas no Brasil, em 2015, decorrentes de um surto de microcefalia em recém-nascidos, quando surgiram as primeiras evidências da associação

entre a infecção por vírus Zika em gestantes e malformações fetais graves, ou ainda, distúrbios neurológicos. Tais evidências levaram a Organização Mundial de saúde (OMS), em primeiro de fevereiro de 2016, a decretar estado de emergência de saúde pública de interesse internacional (ARAUJO et al., 2018; OMS, 2016).

Complicações resultantes de infecções por arboviroses na gestação já haviam sido referidas, visto que, em 2006, ocorreram os primeiros registros de transmissão vertical nas Ilhas Reunião de gestantes infectadas pelo VCHIK no período intraparto, com uma taxa de 48,7%. A infecção acometeu 53% dos recém nascidos, com encefalopatia e incapacidades persistentes em 44% dos casos (GERARDIN et al., 2008).

Sobre os desafios atuais em relação às arboviroses transmitidas pelos mosquitos *Aedes* nas Américas, foi recomendado prioridade máxima para prevenção da morbimortalidade causadas por arboviroses: detecção rápida no diagnóstico laboratorial para intervenções essenciais, clínicas e de saúde pública (ESPINAL et al., 2019).

As arboviroses têm um significado especial para as gestantes, considerando a necessidade de diagnóstico diferencial de outras infecções associadas a malformações congênitas (MS, 2017).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ARBOVÍRUS NA GESTAÇÃO

Na gestação ocorrem importantes modificações no organismo materno. As alterações fisiológicas são decorrentes, principalmente, de fatores hormonais e mecânicos, bem como a redução da resposta imune. Várias infecções intercorrentes na gravidez como as arboviroses podem causar desfecho desfavorável para gestante e para o recém-nascido, e levar ao óbito, dependendo da gravidade e período gestacional em que ocorrer a viremia ou a transmissão vertical (MONTENEGRO et al., 2017; CHARLIER et al., 2017).

Os *Flavivírus* aumentam os riscos de óbito fetal e prematuridade, podendo ser teratogênicos, como é o caso do vírus Zika. No que diz respeito ao vírus Chikungunya, sua transmissão pode ocorrer no período intraparto e causar infecções neonatais graves (GERARDIN et al., 2008).

No Brasil, em 2015 e 2016, foram notificados, respectivamente, 4.121 e 8.610 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas (MS, 2016). Ainda em 2015, um estudo no estado da Paraíba, na região Nordeste do Brasil, detectou o vírus Zika no líquido amniótico de duas gestantes que tiveram recém-nascidos com microcefalia (CALVET et al., 2016a), primeira evidência causal biológica da associação entre infecção pelo vírus e a microcefalia.

Segundo a OMS, estima-se que mais de 2,5 bilhões de pessoas corram o risco de contrair infecção causada por arbovírus. Considerando esses números, estamos em um cenário preocupante para gestantes e recém-nascidos, população vulnerável aos desfechos adversos da infecção por esse grupo de vírus (RÜCKERT et al., 2017; OMS, 2009).

2.1.1 Manifestações clínicas das arboviroses

Os sintomas observados em casos de arboviroses estão associados à doença febril leve, moderada ou grave. Cefaleia, dor retro orbitária, prostração, astenia e mialgia, acompanhadas de exantema cutâneo, artralgia ou poliartrite, síndrome hemorrágica e neurológica são sintomas comuns às três doenças causadas por esses arbovírus, o que dificulta o diagnóstico diferencial entre elas (VASCONCELOS, 2015). O Quadro 1 ilustra o diagnóstico baseado nos sintomas e na ordem cronológica de sua ocorrência, numa tentativa de contribuir na diferenciação entre elas (BRITO, 2016).

Quadro 1 - Características Clínicas e Laboratoriais das Arboviroses.

Sinais/ sintomas*	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	Alta (>38 °C)	Baixa (≤38°C)	Alta (>38°C)
Duração da febre	4-7	1-2	2-3
Exantema/ tempo de aparecimento	4 dias de infecção	1° ou 2° dia de infecção	De 2-5 dias de infecção
Exantema*	30-50%	90-100%	50%
Mialgia*	+++	++	+
Artralgia*	+	++	+++
Intensidade de artralgia	Leve	Leve/moderado	Moderado/intenso
Edema articular	Raro	Frequente; intensidade leve	Frequente; intensidade moderada grave
Hiperemia da conjuntiva	Raro	50-90% dos casos	30% dos casos
Dor de cabeça	+++	++	++
Linfadenopatia	+	+++	++
Discrasia sanguínea	++	Ausente	+
Linfadenopatia	+	+++	++
Discrasia sanguínea	++	Ausente	+
Risco de morte	+++	+	+
Envolvimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	+++	+++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Comum
Trombocitopenia	+++	Ausente	++

Fonte adaptada: BRITO, C. A. A e CORDEIRO, M. T, 2016.

*frequência

Na síndrome neurológica podem ocorrer alterações comportamentais, parestia, convulsões, paralisia e dificuldade de coordenação, apresentando características e sintomas de mielite, meningite e/ou encefalite. A síndrome de *Guillain Barré* é uma polirradiculoneuropatia autoimune, aguda e potencialmente grave. Manifesta-se como paralisia reflexa ascendente com ou sem alterações sensitivas, iniciando-se em membros inferiores com fraqueza, que progride em horas a alguns dias (HAUSER, 2015).

A maioria das infecções causadas pelos arbovírus é assintomática ou oligossintomáticas. A doença clínica varia de doença febril leve a encefalite grave. Em 2015, as infecções causadas por arbovírus foram classificadas em dois grupos:

- **Doença neuroinvasiva:** geralmente com febre de início agudo, dor de cabeça, mialgia, rigidez do pescoço, estado mental alterado, convulsões, fraqueza dos membros ou pleocitose do líquido cefalorraquidiano (LCR).
- **Doença não neuroinvasiva:** doença febril aguda, podendo causar dor de cabeça, mialgias, artralgia, erupção cutânea ou sintomas gastrointestinais, poliartralgia grave ou artrite como é o caso do da infecção pelo VCHIK.

2.2 CHIKUNGUNYA

Trata-se de uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (VCHIK) que pertence à família *Togaviridae*, do gênero *Alphavirus* e possui três genótipos: Ásia, África Ocidental, Leste / Central / Sul da África (ECSA) e Linhagem do Oceano Índico (DIALLO et al., 1999; TSETSARKIN et al., 2009).

É um vírus de RNA fita-simples de sentido positivo, com genoma de aproximadamente 12.000 pares de bases (THIBERVILLE et al. 2013).

2.2.1 Vetor, reservatórios e ciclo de transmissão

Os principais vetores pelo VCHIK são os mosquitos das espécies *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus*, existentes nos trópicos. O *Aedes Albopictus* está presente em latitudes mais temperadas. A emergência do *Aedes Albopictus* como vetor do VCHIK se deu por uma mutação na proteína E1 VCHIK, o que facilitou a captação, replicação e transmissão do vírus pelo vetor (TSERTSAKIN et al. 2011).

O ser humano é o principal reservatório pelo VCHIK durante períodos epidêmicos. No períodos inter-epidêmicos, vários vertebrados servem como potenciais reservatórios, incluindo primatas não humanos, roedores, aves e alguns pequenos mamíferos. Dois ciclos de transmissão foram documentados na África:

- Ciclo enzoótico / silvestre – nas florestas, várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* (*furcifer*, *taylori*, *africanus* e *luteocephalus*), servem como principais vetores, sendo os primatas não humanos os principais reservatórios e hospedeiros de amplificação (DIALLO et al., 1999).

- O ciclo de transmissão urbano envolve duas espécies de mosquitos altamente antropofílicas: *Aedes aegypti* e *albopictus*, além do homem (o mesmo ocorre com a dengue) (PEYREFITTE et al., 2008).

2.2.2 Chikungunya no Mundo

O VCHIK foi isolado pela primeira vez em 1952, na Tanzânia. Um estudo no Sul da Província de Tanganyika, atual Tanzânia entre 1952-1953 estimou que 60-80% da população tenha apresentado doença febril aguda, artralgia e exantema (ROBINSON, 1955).

Até 2003, ocorriam surtos locais. Em 2004, um surto da costa do Quênia se espalhou para Comores, Ilhas Reunião e ilhas do Oceano Índico, seguido da Índia, e se espalhou para 17 dos 28 estados, infectando 1,39 milhão de pessoas em 2006. Em 2007, no Norte da Itália foi relatado o primeiro caso de um viajante virêmico que voltou da Índia. As taxas de ataque nas comunidades afetadas pelas epidemias variaram de 38% a 63%, e em muitos desses países os casos continuam sendo relatados, embora em níveis reduzidos (OPAS, 2016).

Em 2010, o vírus continuou a causar doenças na Índia, Indonésia, Mianmar, Tailândia, Maldivas e Ilha Reunião. Neste mesmo ano, casos importados também foram identificados em Taiwan, França e nos Estados Unidos. Em 2013, a OPAS / OMS recebeu a confirmação dos primeiros casos de transmissão autóctone de Chikungunya nas Américas (Caribe), causando um surto em Saint Martin, espalhando-se pela América Central e do Sul (OPAS, 2016; LEPARC-GOFFART et al., 2014).

2.2.3 Chikungunya no Brasil

Em 2014, no Brasil as primeiras infecções autóctones ocorreram nas regiões Norte e Nordeste (NUNES et al., 2015). Em 2015 foram registrados 20.901 casos de Febre de chikungunya. Em 2016, foram registrados 277.882 casos prováveis de chikungunya, uma queda de 47% em relação a 2015. Em 2016, foram confirmados laboratorialmente 204 óbitos por chikungunya. Já em 2017 foram confirmados laboratorialmente 99 óbitos de chikungunya, sendo que o maior número destes ocorreu nos meses de abril (25,3%) e maio (34,3%), ocorrendo uma redução de 48,5% em relação a 2016 (MS, 2017).

Em setembro de 2017, a incidência foi de 83,4 casos/100 mil hab., destes, 121.734 (70,8%) foram confirmados e outros 36.334 casos suspeitos foram descartados. A região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis 130.910 (76,1%), seguida da Sudeste com 22.789 casos (13,3%), Norte com 14.888 casos (8,7%), Centro-Oeste com 3.081 casos (1,8%) e Sul com 262 casos (0,2%) (MS, 2017).

Em 2019, foram notificados 132.205 casos prováveis de chikungunya no Brasil (taxa de incidência de 62,9 casos por 100 mil habitantes). As regiões Sudeste e Nordeste apresentaram as maiores taxas de incidência, 104,6 casos/100 mil habitantes e 59,4 casos/100 mil habitantes, respectivamente. Os estados que concentram 75,6% dos casos prováveis foram: Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte. Foram notificados 92 óbitos, sendo 19 por critério clínico epidemiológico. As maiores taxas de letalidade (óbitos/100 casos) considerando os casos prováveis de chikungunya ocorreram nas regiões: Centro-Oeste (0,09%), Sudeste (0,07%) e Nordeste (0,07%), embora 71,7% (66 óbitos) tenham ocorrido no estado do Rio de Janeiro (MS, 2020).

2.2.4 Manifestações clínicas da Chikungunya

As principais manifestações clínicas da chikungunya são: febre alta ($> 39^{\circ}\text{C}$) de início agudo, poliartralgia, exantema, conjuntivite, mialgia, cefaleia, náuseas / vômitos ou erupção cutânea maculopapular, fadiga.

A frequência dos sintomas pelo VCHIK na fase aguda, estão demonstradas no Quadro 2. Os sintomas na fase aguda da infecção são: febre (92%) geralmente associada à artralgia (87%), dor nas costas (67%) e dor de cabeça (62%). A febre varia de baixo a alto grau, com duração de 24 a 48 horas e pode aumentar bruscamente, atingindo 39-40 °C, com calafrios, mas geralmente desaparece com o uso de antipiréticos. Nos surtos recentes, muitos pacientes apresentaram artralgia sem febre (OMS, 2008).

Um estudo realizado na Malásia em 2008, destaca a alta prevalência (25%) de eritema no pavilhão auricular em pessoas infectadas durante o surto de chikungunya. A condrite auditiva pode ser um critério diagnóstico sensível do estágio agudo da chikungunya (JAVELLE et al., 2008).

Quadro 2 - Frequência dos sintomas da chikungunya na fase aguda.

Sinais ou sintomas	Faixa de Frequência (% de pacientes sintomáticos)
Febre	76-100
Poliartralgia	71-100
Cefaléia	17-74
Mialgia	46-72
Dor nas costas	34-50
Náusea	50-69
Vômitos	4-59
Exantema	28-77
Poliartrite	12-32
Conjuntivite	3-56

Fonte Adaptada: BORGHERINI et al., 2007; STAIKOWSKY et al., 2008; STAIKOWSKY et al., 2009; REZZA et al., 2007.

2.2.5 Períodos de incubação

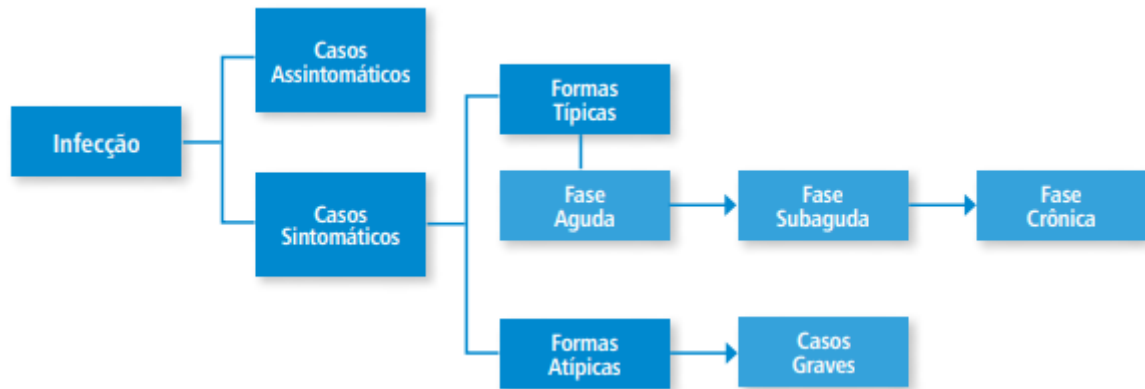
A maioria das pessoas infectadas pelo VCHIK desenvolve sintomas, podendo chegar a 70% (MS, 2017). O período de incubação intrínseco, que ocorre no homem varia de 3 a 7 dias, após a picada do mosquito (intervalo de 1 a 12 dias), já o extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. O período de viremia no homem pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes da apresentação dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias (MS, SVS. 2017).

Os sintomas agudos geralmente desaparecem dentro de 7 a 10 dias. Complicações raras incluem: uveíte, retinite, miocardite, hepatite, nefrite, lesões cutâneas bolhosas, hemorragia, meningoencefalite, mielite, síndrome de *Guillain-Barré* e paralisia de nervo craniano (CDC, 2018, CAGLIOTI et al., 2013).

A principal manifestação clínica que difere a chikungunya da dengue são as fortes dores nas articulações, que muitas vezes podem estar acompanhadas de edema. Cerca de 30% dos casos não chegam a desenvolver sintomas. Após a fase inicial que dura até 14 dia, a doença pode evoluir em duas etapas subsequentes: fase subaguda com duração de até três

meses e crônica quando a duração dos sintomas persiste por mais de três meses (Figura 1) (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC, 2011).

Figura 1 - Espectro clínico da Chikungunya



Fonte: SVS/MS, 2017.

2.2.6 Fase aguda ou febril

É caracterizada por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia (em até 90% dos pacientes na fase aguda), acompanhada de dores nas costas, exantema cutâneo (presente em mais de 50% dos casos) cefaleia e fadiga, com duração média de sete dias. A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, de curta duração, porém a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas como na dengue. Ocasionalmente, pode ser acompanhada de bradicardia relativa (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

A dor é poliarticular, bilateral e simétrica, podendo ocorrer assimetria. Acomete grandes e pequenas articulações com maior frequência as regiões mais distais. Edema pode estar presente e associado à tenossinovite, com dor ligamentar. A mialgia quando ocorre é de leve a moderada (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

O exantema geralmente é macular ou maculopapular, ocorrendo em 50% dos doentes, surge entre o segundo e o quinto dia após o início da febre. Atinge principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas e plantas), podendo acometer a face. O prurido está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado ou apenas localizado na região palmo-plantar. Outras manifestações cutâneas têm sido relatadas nessa fase: dermatite

esfoliativa, lesões vesiculobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

As diferentes definições nacionais e internacionais de casos suspeitos e confirmados de chikungunya estão descritos no Quadro 3.

Quadro 3. Definições de casos de infecção pelo VCHIK

Critérios clínicos e Epidemiológicos		Critérios Laboratoriais
OPAS	<p>Critérios clínicos: Febre de início súbito > 38,5°C e artralgia ou artrite, não explicada por outras condições médicas;</p> <p>Critérios epidemiológicos: sendo residente ou visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas.</p>	<p>Isolamento viral;</p> <p>Detecção de RNA viral por RT-PCR;</p> <p>Detecção de IgM em uma única amostra de soro (coletada durante a fase aguda ou convalescente).</p>
OMS	<p>Critérios clínicos: febre de início abrupto > 38,5 ° C e artralgia grave / artrite não explicada por outras condições;</p> <p>Critérios epidemiológicos: residir ou ter visitado áreas epidêmicas, com transmissão local nos últimos 15 dias antes do início dos sintomas.</p>	<p>Testes sorológicos: ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA), podem confirmar a presença de anticorpos anti-chikungunya IgM e IgG. Os níveis de anticorpos IgM são mais altos 3 a 5 semanas após o início da doença e persistem por cerca de 2 meses. As amostras coletadas durante a primeira semana após o início dos sintomas devem ser testadas pelos métodos sorológico e virológico (RT-PCR).</p>
MS	<p>Critérios clínicos: Febre de início súbito > 38,5°C e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições;</p> <p>Critérios epidemiológicos: residir ou ter visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado.</p>	<p>Caso suspeito com resultado positivo dos exames laboratoriais: isolamento viral, PCR, presença de IgM (coletado durante a fase aguda ou de convalescença); ou aumento de quatro vezes o título de anticorpos demonstrando a soroconversão entre amostras nas fases aguda e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas ou 10 a 14 dias após a coleta da amostra na fase aguda</p>
CDC	<p>Critérios clínicos: Febre de início agudo (geralmente > 39 ° C) e poliartralgia. Os sintomas articulares são geralmente bilaterais e simétricos.</p> <p>Critérios epidemiológicos: Viajantes que retornaram recentemente de áreas com transmissão de vírus conhecida.</p>	<p>Testar soro ou plasma para detectar vírus, ácido nucleico viral ou imunoglobulina IgM específica para vírus e anticorpos neutralizantes. A cultura viral pode detectar vírus nos primeiros 3 dias da doença; durante os primeiros 8 dias da doença, o RNA viral da chikungunya pode ser identificado no soro. Os anticorpos do vírus Chikungunya geralmente se desenvolvem no final da primeira semana da doença. Portanto, para descartar o diagnóstico, amostras da fase convalescente devem ser realizadas nos pacientes cujas amostras da fase aguda foram negativas</p>

Fonte: PAS, 2011; OMS, 2017; MS, 2017; CDC, 2018.

Outras manifestações clínicas podem ocorrer: dor retro-ocular, calafrios, conjuntivite sem secreção (hiperemia da conjuntiva observada na fase aguda), faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Podem ocorrer linfadenomegalias: cervical, retroauricular, inguinal (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

2.2.7 Fase subaguda

A febre geralmente desaparece, com persistência ou agravamento da artralgia: poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda em mãos, geralmente nas falanges, punhos e tornozelos. O comprometimento articular geralmente vem acompanhado por edema de intensidade variável (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

Pode ocorrer: astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem apresentar doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Caso os sintomas persistam por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

2.2.8 Fase crônica

É caracterizada por persistência dos sintomas, após três meses, como dor articular, musculoesquelética e neuropática. A fase crônica pode ocorrer em mais de 50 % dos pacientes. Estudos no Sul da África relataram sintomas após 3 anos em 12 % dos pacientes e anticorpos séricos contra o VCHIK (BRIGHTON, 1983). Os principais fatores de risco são: idade acima de 45 anos, sexo feminino, desordem articular preexistente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda. Os principais sintomas são: acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda; dor com ou sem edema; limitação de movimento; deformidade e ausência de eritema. Geralmente o acometimento é poliarticular e simétrico, mas pode ser assimétrico e monoarticular. Há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical.

Ocasionalmente articulações incomuns como temporomandibulares (dor a movimentação mandibular) e esternoclaviculares estão acometidas (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

Outras manifestações comuns, são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. Alguns trabalhos descrevem que esta fase pode durar de três anos a seis anos (MS, SVS. 2017; OPAS/CDC. 2011).

2.2.9 Manifestações atípicas

São manifestações neurológicas, cardiovasculares, cutâneas, oculares, renais e outras que podem ocorrer nos pacientes com suspeita de chikungunya. No Quadro 4 estão descritas as formas atípicas de chikungunya (RAJAPAKSE et al., 2010).

Quadro 4 - Formas atípicas de chikungunya

Sistema / órgão	Manifestações
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, Síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias.
Olho	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte.
Cardiovascular	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica.
Pele	Hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa-like.
Rins	Nefrite e insuficiência renal aguda.
Outros	Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, insuficiência adrenal.

Fonte adaptada: RAJAPAKSE S., RODRIGO E RAJAPAKSE A, 2010.

2.2.10 Grupos de risco

São considerados grupos de risco os idosos, pessoas com comorbidades como hipertensão, diabetes ou doença cardiovascular. Alguns pacientes podem ter recidiva de sintomas reumatológicos (poliartralgia, poliartrite, tenossinovite) nos meses seguintes à doença aguda e as dores articulares podem persistir por meses a anos. A mortalidade é rara e ocorre principalmente em idosos com mais de 65 anos; neste grupo a mortalidade é 50 vezes maior que a observada nos adultos mais jovens (<45 anos) (ECONOMOPOULOU et al., 2009).

2.2.11 Chikungunya durante a gestação

Todas as gestantes com suspeita de chikungunya devem ter um acompanhamento e monitoramento pré-natal, e caso sejam verificadas situações que indiquem risco de sofrimento fetal ou viremia próxima ao período do parto, é necessário o acompanhamento durante a internação (MS, 2017).

Na Ilha da Reunião, foi realizado um estudo descritivo retrospectivo, entre 2005-2006, demonstrando pela primeira vez a possibilidade de transmissão de mãe para filho no período perinatal com alto índice de morbidade (RAMFUL et al., 2007). A taxa de transmissão perinatal pode chegar a aproximadamente 50%, podendo evoluir para formas graves em até 90% (GÉRARDIN et al., 2008).

Recentemente na Índia, um estudo observacional, analisou os resultados a curto prazo da infecção por chikungunya na gravidez. Foram observadas complicações em 30 (20%) gestantes, ocorrendo em maioria no terceiro trimestre: parto prematuro em 7,33%, ruptura prematura de membranas em 3,33%, diminuição dos movimentos fetais em 2,67%, óbitos intra-uterinos em 2,67%, oligodramnia em 2% e trabalho de parto prematuro em 2% (GUPTA, 2019). Na Ilha da Reunião, a infecção entre as gestantes expostas foi mais frequente no segundo trimestre da gestação (FRITEL et al., 2010).

Na coorte do sul da Ilha da Reunião, gestantes infectadas pelo VCHIK foram acompanhadas entre 2005 e 2006 e três de nove abortos foram atribuídos ao VCHIK. Das 33

gestantes que tiveram bebê no período virêmico, 48,5% apresentaram Chikungunya congênita (LENGLET et al., 2006).

Estudo realizado na Colômbia descreve duas gestações que terminaram em aborto e óbito fetal com múltiplas anomalias congênitas (SENANAYAKE et al., 2009). Assim como observado em outro estudo na Ilha Reunião que demonstrou a transmissão vertical precoce pelo VCHIK nos três primeiros casos de gestantes com menos de 16 semanas de gestação, levando à morte fetal (TOURET et al., 2006). Porém outro estudo na mesma região não encontrou diferença nos desfechos maternos e fetais entre os grupos. Para os oito abortos observados, o PCR em tecido trofoblástico em um caso foi negativo (FRITEL et al., 2010).

Uma das complicações obstétricas observadas durante o terceiro trimestre nas gestantes infectadas pelo VCHIK foi restrição de crescimento intra-uterino (2/38, 5,3%) (ESCOBAR et al., 2017). Na Tailândia gestantes com infecção pelo VCHIK com recém-nascidos vivos, apresentaram um número elevado de prematuridade (LAOPRASOPWATTANA et al., 2016).

A taxa de transmissão vertical variou de 27% a 50% em três estudos (LENGLET et al. 2006; GÉRARDIN et al., 2008; TORRES et al., 2016).

A infecção por chikungunya representou um risco substancial para os recém-nascidos de gestantes sintomáticas durante o surto de chikungunya na região das Américas, com importantes implicações clínicas e de saúde pública. (TORRES et al., 2016).

Recém-nascidos expostos no período intra-parto podem desenvolver doenças neurológicas como: meningoencefalite, lesões da substância branca, inchaço e hemorragia intracraniana, sintomas hemorrágicos e miocárdio (GERARDIN et al., 2016).

2.3 DENGUE

A dengue é um arbovírus causada pelo vírus (VDEN) do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*. Possui quatro sorotipos: 1, 2, 3 e 4. Trata-se de relevante problema de saúde pública e estima-se que 50 milhões de infecções por dengue ocorram anualmente no mundo. Sua incidência aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos. Na maioria dos países tropicais, os surtos exercem uma enorme carga sobre populações, sistemas de saúde e economias (OMS, 2012).

O mosquito transmissor da dengue é originário do Egito, na África e desde o século 16 período de grandes navegações, se espalhou pelas regiões tropicais e subtropicais. O vetor foi introduzido no Novo Mundo, no período colonial, por meio de navios negreiros. Em 1762 foi descrito pela primeira vez, quando foi denominado *Culex Aegypti*. O nome *Aedes Aegypti* – foi estabelecido em 1818, após a descrição do gênero *Aedes*. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), no início do século XIX, a primeira epidemia de dengue no continente americano ocorreu no Peru, com surtos no Caribe, Estados Unidos, Colômbia e Venezuela (OPAS, 1996).

Dengue é a arbovirose mais prevalente nas Américas (OPAS, 2017). A doença é endêmica em quase todos os países tropicais e subtropicais, como na Ásia, América Central e do Sul. Infecções pelo VDEN podem ocorrer associadas à meningite asséptica, à encefalite, à mielite e à polirradiculoneurite (CAROD-ARTAL et al., 2013). A OMS considera a presença de manifestações neurológicas como forma grave da doença, desde a nova classificação de dengue de 2009. Diante de um surto de encefalomielite relacionada à dengue ocorrido no estado de Rondônia em 2005, o Ministério da Saúde emitiu uma nota técnica que alertou para a possibilidade de complicações neurológicas da infecção por Dengue. A partir de então, as manifestações neurológicas foram incluídas na definição de caso de “dengue com complicação” no Brasil mesmo antes da mudança proposta (MS, 2005).

2.3.1 Dengue no Brasil

A introdução do mosquito *Aedes aegypti* no Brasil ocorreu no século XIX pela vinda dos navios negreiros (SOARES, 1928).

Em 1845 ocorreu a primeira epidemia de dengue no Estado do Rio de Janeiro, onde não houve detecção do sorotipo envolvido. Entretanto, medidas diretas de combate à dengue não foram realizadas, pois a atenção na época era voltada para a febre amarela, responsável por um elevado número de casos graves no Brasil (SCHNEIDER; DROLL, 2001).

Em 1908, a população carioca ficou em alerta pelo risco da febre amarela. O pesquisador Antônio Gonçalves Peryassú descobriu o ciclo de vida, os hábitos e a biologia do *Aedes aegypti*. Seus estudos foram fundamentais para a erradicação do mosquito em

território nacional nas décadas seguintes e ainda hoje norteiam as pesquisas sobre o controle do vetor (LOURENÇO DE OLIVEIRA, 2008).

Na década de 50, foi instituído o Programa de Irradicação para Prevenção da Febre Amarela Urbana, coordenado pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), que foi bastante eficaz na eliminação do vetor *Aedes aegypti* e das doenças transmitidas por ele (TEIXEIRA et al., 2009).

Em 1982 ocorreu a primeira epidemia de dengue no Brasil em áreas urbanas pelo *Aedes Aegypti*. Essa epidemia ocorreu em Boa Vista, no Estado de Roraima e foi causada pelos sorotipos VDEN-1 e VDEN-4: 11 mil pessoas foram infectadas pelo vírus da dengue. Até então o mosquito *Aedes aegypti* não estava disperso no país (OSANAI et al, 1983; DROLL, 2001).

Em 1986 foi introduzido no Rio de Janeiro o VDEN-1, sendo isolado em Nova Iguaçu (Município do Rio de Janeiro), disseminando-se para as cidades vizinhas. Mais de 33.500 casos foram relatados e em 1987 quase 60 mil, com taxas de incidência de 276 e 490 / 100 mil habitantes, respectivamente (BARRETO, 2008). Somente nesse período a doença recebeu a devida atenção, provavelmente, pela possibilidade de dispersão deste vírus na segunda maior metrópole do Brasil afetando mais de um milhão de indivíduos no Rio de Janeiro. Além disso, o VDEN-1 também foi responsável pela epidemia nos estados do Ceará e Alagoas em 1986, e em Pernambuco em 1987 (SCHATZMAYR et al, 1986; SIQUEIRA JÚNIOR et al., 2005; TEIXEIRA et al. 2009).

No século XXI o Brasil se tornou o país com o maior número de casos relatados de dengue no mundo. Entre 2000 e 2005 foram relatados mais de três milhões de casos, com 78% de todos os casos nas Américas e 61% de todos os casos relatados para a OMS. Entre 2002 a 2004, a incidência foi de 446,3 para 63,2 por 100 mil habitantes. No Sudeste Asiático, a dengue predomina na infância, já no Brasil a partir de 2006, a incidência de dengue, febre hemorrágica da dengue predominava nos adultos. No entanto, na epidemia de 2008 no Rio de Janeiro aumento de dengue e dengue hemorrágica nos indivíduos menores de 15 anos de idade (TEIXEIRA et al., 2009; BARRETO, 2008; WAKIMOTO et al. 2017a).

Até setembro de 2017, foram registrados 219.040 casos prováveis de dengue, com incidência de 106,3 casos/100 mil hab. Ocorreu uma queda de 148% em relação a 2016. No Brasil há circulação de todos os sorotipos e ocorre de forma endêmico-epidêmica há mais de trinta anos.

Em 2019, foram notificados 1.544.987 de casos prováveis (taxa de incidência de 735,2 casos por 100 mil habitantes) de dengue. Os Estados que concentraram 67,9% dos casos prováveis foram: Minas Gerais, São Paulo e Goiás responsáveis por 67,9% dos casos prováveis do país. As maiores taxas de letalidade considerando os casos prováveis de dengue foram observadas nas regiões: Centro-Oeste 0,08% e Sul 0,06% (MS, 2020).

Neste mesmo ano, no Estado do Rio de Janeiro foram notificados 32.321 casos prováveis de dengue (incidência acumulada de 188,35 casos / 100 mil habitantes). Houve um aumento de 124,5% nos casos de dengue do estado em comparação ao mesmo período do ano passado. Foram confirmados 23.822 casos (73,7%) por critério clínico epidemiológico e laboratorial e, 3.667 (11,3%) confirmados somente pelo critério laboratorial, percentual considerado adequado em casos de aumento na transmissão. Entre os casos confirmados por dengue no estado 264 (1,11%) ocorreram em gestantes, sendo 84 no 3º trimestre de gestação.

O estado do Rio de Janeiro foi o local de introdução e disseminação do VDEN-3 em 2002, um novo sorotipo no país, além do VDEN-1 e VDEN-2, tornando óbvio que essa área é importante para a epidemiologia da dengue no Brasil. Como um importante centro turístico com altos níveis de infestação por *Aedes aegypti*, a área merece muita atenção em termos de reentrada desse sorotipo do vírus da dengue no Brasil (NOGUEIRA et al., 2007; FIGUEIREDO, 2000).

Diante do cenário epidemiológico de dengue e da carga que a doença representa o Ministério de Saúde do Brasil tem como prioridade a incorporação de uma vacina ao Programa Nacional de Imunização. A vacina produzida pelo Butantan em sua última fase de testes, deve proteger contra os quatro sorotipos da dengue.

2.3.2 Manifestações clínicas da dengue

Em 2009, a OMS introduziu a nova classificação de casos de dengue, substituindo a classificação de casos de dengue de 1997, melhorando a definição de caso de dengue e complicações (HORSTICK et al., 2015).

Após o período de incubação, a infecção pelo VDEN pode apresentar-se com quadro clínico que varia de forma assintomática ou oligossintomática até manifestações graves com hemorragia e choque podendo levar ao óbito (GUBLER, 2011).

Na dengue clássica ocorre uma doença febril aguda com febre de início súbito de duração de até sete dias, associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo acompanhado ou não de manifestações hemorrágicas (MS, 2016).

A doença pode evoluir para três fases: fase febril aguda (observada na maioria dos pacientes), fase crítica e fase de recuperação.

2.3.2.1 Fase febril aguda

A primeira manifestação é febre, de início abrupto e com intensidade variável. Essa fase pode durar de dois a sete dias e geralmente associada à cefaleia, à prostração, à mialgia, à artralgia, à dor retroorbitária, e ao exantema, presente em 50% dos casos. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes. Manifestações hemorrágicas leves como petéquias, sangramento nasal e gengivorragia podem ser observadas. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente com melhora do estado geral e retorno do apetite (OMS, 2009).

2.3.2.2 Fase crítica

Esta fase pode ocorrer em alguns pacientes podem evoluir para a fase crítica da doença no período durante o qual a febre desaparece (defervescência). Ocorre de três a sete dias da doença levando um aumento da permeabilidade vascular que dura de 24 a 48 horas, que marca o início do deterioramento clínico do paciente e sua possível evolução para o choque por extravasamento de plasma, responsável também por um aumento no nível do hematócrito. Deve-se observar os sinais de alarme como: dor abdominal intensa, vômitos, acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico), hipotensão postural, sangramento de mucosa, letargia e aumento progressivo do hematócrito. Nesses casos, consideramos dengue com sinais de alarme/alerta, que podem se recuperar com hidratação venosa. Contudo, podem ocorrer casos graves da doença (dengue grave) como decorrência do extravasamento vascular que pode levar ao acúmulo de líquidos com disfunção respiratória, além do choque causado pela hipovolemia, assim como o óbito (OMS, 2009).

2.3.2.3 Fase de recuperação

Nos pacientes de fase crítica há uma reabsorção gradual do conteúdo extravasado nas 48-72 horas e é concomitante com a melhora clínica. Alguns pacientes, porém, podem apresentar exantema acompanhado ou não de prurido generalizado. Os adultos podem ter fadiga por semanas após a recuperação (MS, 2016; OMS, 2009). Os sinais de alarme na dengue estão ilustrados no Quadro 5 (MS, 2016).

Quadro 5 - Sinais de alarme na dengue

Sinais de alarme na dengue
a) Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua.
b) Vômitos persistentes.
c) Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico).
d) Hipotensão postural e/ou lipotimia.
e) Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal.
f) Sangramento de mucosa.
g) Letargia e/ou irritabilidade.
h) Aumento progressivo do hematócrito.

Fonte: Ministério da Saúde, 2016.

2.3.3 Dengue durante a gestação

Embora a fisiopatologia da dengue na gravidez seja igual para não gestantes, o risco do óbito por dengue é maior na população de gestantes, quando comparado ao risco na população de mulheres em idade fértil não gestantes com dengue. (NASCIMENTO et al., 2017). Os principais riscos de dengue na gestação estão relacionados ao aumento de sangramentos vaginal e alterações fisiológicas da gravidez, que podem interferir nas manifestações clínicas da doença. Alguns autores têm relatado as complicações hemorrágicas ocorridas durante ou após o parto, as quais parecem ser mais comumente observadas quando a infecção pela doença ocorre próximo ao parto (LEÓN et al., 2007; BASURKO et al., 2009; ISMAIL et al., 2006; CARLES et al., 2000). Gestantes com sangramento em qualquer idade gestacional devem ser investigadas quanto à presença ou histórico de febre nos últimos sete dias e encaminhadas para investigação de dengue em áreas endêmicas (MS, 2016).

Apesar das implicações da dengue na evolução da gravidez terem sido pouco estudadas (LEÓN et al., 2007; WADUGE et al., 2006; RESTREPO et al., 2003) alguns fatores, têm contribuído para a identificação de desfechos adversos ocorridos na saúde das gestantes e dos conceptos. Há relatos de que a infecção por VDEN na gestação esteja associada a abortamento, baixo peso ao nascer devido ao crescimento intrauterino retardado e prematuridade. Dengue grave durante a gestação tem sido descrita também como causa de óbito materno, fetal e perinatal (POULIOT et al., 2010; ISMAIL et al., 2006; KARIYAWASAM, 2010; ADAM et al., 2010; ALVARENGA et al., 2010; BASURKO et al., 2009; ISMAIL et al., 2006; PAIXÃO et al., 2016).

Na cesárea as complicações são mais graves e a indicação deve ser bastante criteriosa. Pesquisa realizada entre 2008 e 2009 no Rio de Janeiro, demonstrou que partos prematuros foram mais frequentes em gestantes com dengue no período de viremia materno-fetal (RIBEIRO et al., 2016).

A infecção pelo VDEN na gravidez aumenta o risco de anomalias congênitas neurológicas no RN em cerca de 50% e malformações congênitas do cérebro em quatro vezes. Foi demonstrada associação entre dengue durante a gravidez e anomalias congênitas do cérebro (PAIXÃO et al., 2018).

Quanto mais próximo ao parto a gestante for infectada, maior a chance do recém-nascido apresentar quadro de infecção por dengue (MS, 2016). O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com início dos sintomas a partir do quarto dia, podendo ocorrer febre, síndrome alérgica, recusa da mamada, exantema, descamação, hiperpigmentação cutânea e edema de extremidades. As formas graves são frequentes nesta faixa etária, como complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico. Os quadros neurológicos incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias (ROBILLARD et al., 2006; MS, 2017).

O risco de danos ao recém-nascido (RN) parece estar associado ao período de viremia materno-fetal e não ao período de viremia materna. As principais consequências da dengue em gestantes infectadas são: hemorragia durante o parto e hematoma retro-placentário; e para o feto: morte fetal no útero, aborto tardio, dificuldade fetal aguda durante o parto, transmissão materno-fetal e morte neonatal (BASURKO et al., 2009; RIBEIRO et al., 2016).

As crianças estão em maior risco de gravidade quando infectadas pelo vírus da dengue, ficando suscetíveis à síndrome do choque da dengue devido ao extravasamento do

plasma. A hepatomegalia é mais comum em lactentes com síndrome do choque da dengue (SCD). O sangramento ocorre devido à gravidade da dengue com uma frequência maior de epistaxe (35% vs. 25%), hematêmese (49% vs. 30%) e melena (24% vs 14%) em SCD comparados à febre hemorrágica da febre (DHF). Letargia, derrame pleural e dor abdominal, infecção secundária, estão associadas à gravidade da doença. As crianças desnutridas têm um risco maior de desenvolver choque durante a progressão da doença em comparação a crianças obesas (WAKIMOTO et al., 2015b).

A maior concentração de casos prováveis de dengue em gestantes no Brasil, entre 2007 e 2015 foi na região Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste, Norte e Sul (NASCIMENTO et al., 2017; MONTENEGRO et al., 2017).

O próprio estado de relativa imunossupressão materna, fisiológico na gestação, poderia determinar o desencadeamento de infecções mais graves nas gestantes e também maior susceptibilidade fetal à infecção congênita (OMS, 2009; MALHOTRA, 2006). Conforme comentário anterior em Recife (Pernambuco) de 2011 a 2012 parturientes e neonatos foram acompanhados por dois anos. A incidência de dengue pelo VDEN-3 foi de 52% e VDEN-4 de 29,3% entre os lactentes. A proporção de sintomáticas por dengue foi de 37%, e a proporção entre sintomáticos e assintomáticos de 1:1,7 em um ano de estudo. A metade das parturientes tinha infecção pelo VDEN-3 e 30% tiveram dupla infecção pelo VDEN-3 e VDEN-4 (BRAGA, et al., 2016).

2.4 ZIKA

O vírus Zika (VZIK) é um arbovírus da família *Flaviviridae* que emergiu recentemente como a principal doença infecciosa associada a defeitos congênitos humanos (MOGHADAM et al., 2016). A via de transmissão mais comum do vírus Zika é pela picada da fêmea do mosquito *Aedes Aegypti* ou *Aedes Albopictus*, relatado no Brasil (CHOUIN-CARNEIRO et al., 2016). Contudo, também há evidências de transmissão do vírus por via sexual (OMS, 2016).

2.4.1 Zika no Mundo

A infecção por Zika é causada pelo vírus zika (VZIK) da família *flaviviridae* do gênero *flavivirus*. Foi isolado pela primeira vez em 1947, em Uganda, no sangue do macaco rhesus sentinela, usado em um estudo sobre febre amarela, na Floresta Zika (DICK, 1952). No ano de 1952 os primeiros casos humanos foram relatados na Tanzânia (HADDOW et al., 2012); mais tarde, em 1970, ocorreu caso de Zika na África (Uganda, Tanzânia, Egito, África Central, Serra Leoa, Gabão e Senegal) e em alguns Países da Ásia (Índia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã e Indonésia).

Poucos casos da infecção pelo vírus em seres humanos foram relatados na África e Ásia até 2007, quando ocorreu uma epidemia de febre do zika nas Ilhas Yap (Micronésia), causando 5.000 infecções. A maioria das pessoas infectadas teve sintomas leves: exantema, febre, artralgia e conjuntivite, cefaléia. Foi estimado que 73% dos residentes de Yap com três anos de idade ou mais foram infectados com o vírus Zika. (DUFFY et al. 2009; CAMPOS, 2015; BRASIL, 2016b).

Já em 2013, na Polinésia Francesa, foram relatados 55.000 casos de zika e onde a síndrome de *Guillain-Barré* foi associada à infecção pelo VZIK. A epidemia se espalhou para outras ilhas do Pacífico, como Nova Caledônia e Ilha de Páscoa (MUSSO, 2014). A infecção pelo VZIK teve um impacto significativo em termos de morbidade e consequências a longo prazo em mais de 48 países na região das Américas, de 2015 a 2018 (RODRIGUEZ-MORALES, 2016; MEDINA, 2017; WEILG et al., 2018).

2.4.2 Zika no Brasil

Os primeiros relatos de infecção pelo VZIK no Brasil ocorreram em 2015, em Natal (Rio Grande do Norte). Vários casos de pacientes apresentando sintomas de febre leve, erupção cutânea, conjuntivite e artralgia foram registrados. No mesmo período, foi observado um aumento de sintomas em gestantes com exantema, sendo realizado um estudo que demonstrou a circulação do VZIK no Rio de Janeiro desde janeiro de 2015, com pico de transmissão em maio daquele ano, denominada como a primeira onda de epidemia de zika (ZANLUCA et al., 2015; BRASIL et al., 2016a; OMS, 2015). Atualmente são reconhecidas

duas linhagens do vírus, uma africana e outra asiática, sendo a linhagem asiática, a identificada nos casos de infecção no Brasil (CAMPOS, 2015; ZANLUCA et al. 2015).

2.4.3 Modos de transmissão sexual

A transmissão sexual do vírus Zika foi sugerida, em primeiro lugar, por Foy et al, 2011 com a descrição de um indivíduo infectado com o vírus Zika no sudeste do Senegal, em 2008, que infectou a mulher via sexual depois de ter regressado aos Estados Unidos da América. Desde então, e até 26 de Agosto de 2016, a transmissão do vírus Zika por via sexual foi notificada em onze países, sendo estes: Estados Unidos da América, Itália, França, Alemanha, Nova Zelândia, Argentina, Chile, Peru, Portugal, Canadá e Espanha, referindo-se, sobretudo, a relações por via vaginal (HILL et al., 2016; D'ORTENZIO et al., 2016; VENTURI et al., 2016; TURMEL et al., 2016; BROOKS et al., 2016).

Em 2 de Fevereiro de 2016, os Centros dos Estados Unidos para o Controle e Prevenção das Doenças (CDC) anunciaram o primeiro caso documentado de um homem infectado com o vírus Zika através de sexo anal (D'ORTENZIO et al, 2016; HARROWER et al., 2016). Pouco depois, um relatório de caso publicado em abril de 2016 levantou a suspeita de transmissão do vírus através de sexo oral (VENTURI et al., 2016).

O vírus Zika foi isolado pela primeira vez no sêmen de um homem no Taiti que procurou tratamento para hematospermia durante um surto de vírus Zika na Polinésia francesa, em dezembro de 2013 (OMS, 2016). O vírus foi cultivado pelo menos, 14 dias depois do início dos sintomas.

2.4.4 Manifestações clínicas do Zika vírus

Após a picada do mosquito infectado com VZIK, os sintomas aparecem entre o terceiro e o sétimo dia. As principais manifestações clínicas são: exantema maculo-papular pruriginoso, febre baixa, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e dor de cabeça e menos frequentemente, edema, dor de garganta, tosse, vômitos e artralgia que pode persistir por aproximadamente um mês. Um inquérito sorológico

domiciliar realizado nas Ilhas de Yap mostrou que aproximadamente 80% dos participantes com anticorpos IgM pelo VZIK eram assintomáticos (DUFFY et al., 2009).

No Rio de Janeiro, por sua vez, entre 2015-2016 foram descritos sinais e sintomas semelhantes ao relatados na Ilha de Yap com predominância de exantema, seguido de prurido, prostração, cefaleia, entre outros. A febre baixa e de curta duração estavam presentes em 36% dos casos (BRASIL et al., 2016b)

Os sinais e sintomas do VZIK, em comparação aos de outras doenças exantemáticas por flavivírus, incluem um quadro exantemático mais acentuado e hiperemia conjuntival, sem alteração significativa na contagem de leucócitos e de plaquetas. Os sintomas tendem a desaparecer em três a sete dias, no entanto, em alguns pacientes, a artralgia pode persistir por cerca de 1 mês (BRASIL et al., 2016). As infecções pelo VZIK geralmente são autolimitadas (LUPPERTLOP, 2017). Porém, podem ocorrer complicações da doença como a síndrome de *Guillain Barré* relatada na epidemia na Polinésia Francesa e no Brasil (CAO-LORMEAU et al., 2016; OEHLER et al., 2014; BRASIL et al., 2016a).

A confirmação laboratorial do diagnóstico de infecção pelo VZIK pode ser difícil, especialmente em países endêmicos de outros arbovírus, como o Brasil. A detecção do vírus por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT – PCR) nem sempre está disponível e os laboratórios de referência podem estar sobrecarregados durante a epidemia. Além dos níveis baixos de carga viral, a janela relativamente curta de detecção de vírus no sangue ou na urina concorre para a redução da sensibilidade dos testes moleculares (DUFFY et al, 2009; LANCIOTTI et al, 2008). O VZIK reage de maneira imunológica cruzada com a dengue e outros flavivírus, que frequentemente cocirculam, dificultando a interpretação dos resultados sorológicos (BRAGA et al, 2017).

2.4.5 Complicações na gestação

Em outubro de 2015, o Ministério da Saúde relatou um aumento no número de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, sendo declarado estado de emergência nacional de saúde pública (OMS, 2015). Em seguida, no dia 1º de fevereiro de 2016, a OMS decretou Emergência Global em Saúde Pública para Zika e microcefalia, sob a recomendação de que

mulheres grávidas evitassem viajar aos países onde o vírus circulava (OMS, 2016, COSTELLO et al., 2016).

A associação entre VZIK e aumento do risco de dano fetal, particularmente aqueles que afetam o cérebro, não havia observada até as publicações de estudos brasileiros (MS, 2015; MLAKAR et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Desde o relatório original elaborado por Oliveira et al. 2016, tornou-se claro que o aumento do número de crianças nascidas com microcefalia e graves lesões cerebrais foi causado pelo vírus (OLIVEIRA et al., 2016). Outras publicações que se seguiram mostraram que fetos acometidos podem exibir uma síndrome complexa, com calcificações cerebrais, ventriculomegalia, corpo caloso e anomalias infratentorial e às vezes anomalias oculares, polidrâmnio, artrogripose, anomalias do tronco cerebral e restrição de crescimento intra-uterino (BRASIL et al., 2016c; MELO et al., 2016; SOARES et al., 2016; JOUANNIC et al., 2016; ODUYEBO, 2016; Instituto Nacional de Salud Colombia, 2016).

Após sequenciamento do vírus Zika presente no líquido amniótico, em casos ocorridos na Paraíba, de fetos com microcefalia obtidos por amniocentese transabdominal, os resultados confirmaram que o vírus poderia atravessar a barreira placentária. Desse modo, verificou-se que o vírus Zika é um potencial agente infeccioso para fetos humanos, bem como diversas infecções que podem determinar microcefalia, como a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples (CALVET, et al., 2016b). Assim como o risco de microcefalia fetal nas infecções pelo VZIK, observou-se também a ocorrência da síndrome de *Guillain-Barré*, o que confere o tropismo do vírus pelo sistema nervoso central (MEANEY-DELMAN et al., 2016).

Na coorte conduzida no Rio de Janeiro, das 134 gestantes infectadas pelo ZIKV, quase 50% apresentou desfecho gestacional adverso; e 42% dos recém-nascidos expostos ao ZIKV apresentaram achados anormais como: microcefalia, calcificação cerebral, atrofia cerebral, hipertonicidade, movimentos anormais, hiperreflexia, contraturas e convulsões (BRASIL et al., 2016a).

O primeiro estudo de caso-controle materno-infantil conduzido no Recife, dos 79 casos com resultados laboratoriais para o ZIKV e de imagens cerebrais, dez foram positivos para ZIKV e tinham anormalidades cerebrais, sugerindo uma forte associação entre microcefalia e infecção congênita pelo ZIKV (ARAÚJO et al., 2018). Observou-se que a

prevalência de microcefalia em recém-nascidos aumentou consideravelmente durante 2015-2016 no Brasil (MARINHO et al., 2016).

As principais complicações neurológicas observadas em recém-nascidos com síndrome congênita por ZIKV foram: hipertonia global grave com hiperreflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, distúrbio de deglutição, respostas auditivas e visuais comprometidas e, em alguns casos, convulsões (BRASIL et al., 2016b; FRANÇA et al., 2018; VARGAS et al., 2016).

Estudos de patogênese confirmam o tropismo do vírus Zika para células neuronais (CALVET et al., 2016b). Nos bebês com microcefalia possivelmente associada pelo VZIK, exames de neuroimagem, podem apresentar calcificações intracranianas, ventriculomegalia, lissencefalia e paquigiria. Além das alterações cerebrais, há registros de pé torto congênito e artrogripose (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

A taxa de microcefalia no Brasil em 2015 foi de 99,7/100.000 nascidos vivos, um aumento de 20 vezes em relação à taxa de 2010. Em 2016, foram registrados 214.193 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país, com incidência de 104,8 casos/100 mil hab., distribuídos em 2.282 municípios, tendo sido confirmados 128.266 (59,9%) casos. Foram confirmados laboratorialmente oito óbitos por vírus Zika: Rio de Janeiro (4), Espírito Santo (2), no Maranhão (1) e na Paraíba (1). Até setembro de 2017 foram registrados 15.586 casos prováveis de Zika em todo o Brasil, o que representa uma redução de 72% em relação ao ano passado (216.207 casos), com incidência de 7,6 casos/100 mil hab. sendo confirmados 6.679 (42,9%). As regiões Centro-Oeste (35,9 casos/100 mil hab.) e Norte (13,9 casos/100 mil hab.) possuem as maiores taxas de incidência. Em relação às gestantes, foram registrados 2.105 casos prováveis no Brasil em 2017, sendo 728 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (MS, 2016; OPAS/OMS, 2015; MS, 2017).

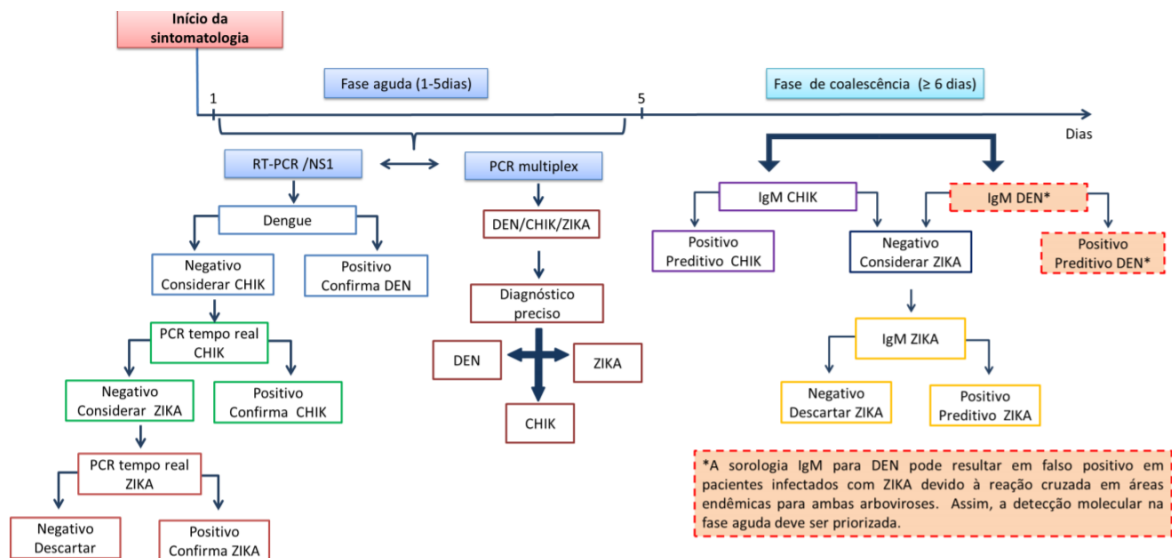
Em 2019, foram notificados 10.768 casos prováveis de zika no Brasil (taxa de incidência 5,1 casos por 100 mil habitantes). A região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência (9,5 casos/100 mil habitantes), seguida das regiões Centro-Oeste (taxa de incidência 5,8 casos/100 mil habitantes), Norte (taxa de incidência 4,3 casos/100 mil habitantes), Sudeste (taxa de incidência 4,0 casos/100 mil habitantes) e Sul (taxa de incidência 0,4 casos/100 mil habitantes). Foram confirmados três óbitos por zika por critério laboratorial, no estado da Paraíba (MS, 2020).

2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS ARBOVIROSES

Com a introdução pelo VZIK e VCHIK no Rio de Janeiro e a cocirculação pelo VDEN, o diagnóstico de arboviroses tornou-se um desafio. O diagnóstico clínico das arboviroses deve ser confirmado por exames laboratoriais devido à semelhança de sintomas entre elas.

Os principais testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo VCHIK, VDEN e VZIK são: isolamento viral; RT-PCR; e sorologia (Figura 3). A confirmação do diagnóstico na fase aguda da doença consiste na detecção do ácido nucléico viral em amostras de sangue por RT-PCR, isolamento viral, ou detecção da resposta de anticorpos. Em amostras fora da fase aguda, o diagnóstico é confirmado pelos marcadores da resposta imune, isto é, sorologias IgM e IgG (BURT et al., 2012).

Figura 2 - Organograma para diagnóstico laboratorial da fase aguda e convalescente para arboviroses chikungunya, dengue e zika.



Fonte: OPAS, 2015.

2.5.1 Métodos laboratoriais – VCHIK

Os testes sorológicos utilizados são: imunoensaio enzimático ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) direto, indireto e de captura e o teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Os anticorpos IgM estão presentes entre o terceiro e oitavo dia de início dos

sintomas e permanecem detectáveis até três meses, sendo usados para detectar infecção aguda (período mais indicado para essa investigação sorológica é a partir do 5º dia). Já o IgG pode ser detectado entre o quarto e décimo dia de início dos sintomas, sendo detectado mais frequentemente após o 14º dia, permanecendo detectável por anos ou pelo resto da vida (MS, 2015; WEAVER, 2015).

A sorologia pareada pode ser utilizada no diagnóstico, duas amostras devem ser coletadas, a primeira na fase aguda da doença e a segunda, aproximadamente, 15 dias após a primeira. O aumento de quatro vezes no título dos anticorpos demonstra a reatividade específica. Em áreas onde VCHIK e outros alfavírus coexistem, o PRNT torna-se necessário para confirmar o diagnóstico (LABEAUD et al., 2015).

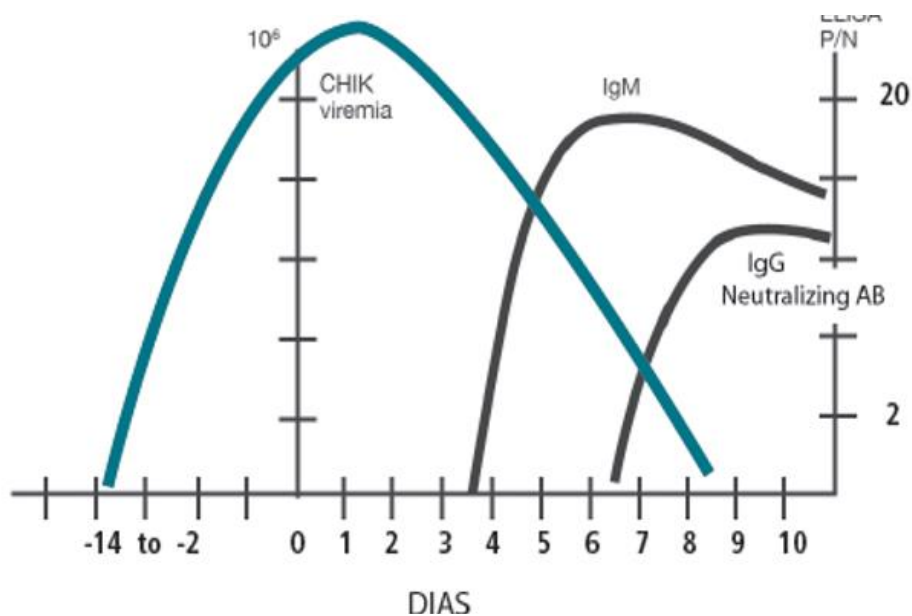
A cocirculação das doenças transmitidas pelo *Aedes* com epidemiologia similar e frequentemente resultando em doença febril indistinguível torna urgente a testes rápidos para diferenciação diagnóstica. Como a RT-PCR, a detecção da glicoproteína não estrutural 1 (NS1) é um teste confiável para diagnóstico da fase aguda da infecção, porém não está disponível para todos os vírus (OPAS, 2011).

A técnica de biologia molecular de RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) e qRT-PCR (*Real Time RT-PCR*), são empregadas para obterem ampliações exponenciais de pequenas quantidades de DNA *in vitro*, empregando elementos do processo natural de replicação do DNA. A RT-PCR é utilizada para amplificação do RNA, necessária à síntese de DNA complementar através da transcriptase reversa, permitindo detectar o ácido nucleico viral até o oitavo dia após o aparecimento dos sintomas, sendo que o período de maior viremia vai do primeiro ao quinto dia (Figura 3). A RT-PCR pode ser projetada em ensaio multiplex para detectar outros arbovírus, o que pode ser útil para a triagem dos pacientes, sobretudo em áreas de cocirculação viral (WEAVER, 2015).

A técnica utilizada para reproduzir em cultura celular o processo de replicação viral permitindo o seu isolamento. Pode ser realizado em mosquitos coletados no campo ou em amostras de soro na fase aguda (\leq oito dias). (OPAS, 2017). O isolamento viral pode ser realizado em cultivo de células de linhagem de células de mosquito ou cultura de células de mamíferos, ou por inoculação intracerebral em ratos recém-nascidos. O VCHIK produzirá um efeito citopático dentro de três dias após a inoculação em uma linhagem de células sensíveis, incluindo células Vero (células epiteliais de rins de macaco verde africano). O sucesso do isolamento viral é mais provável na presença de anticorpos negativos até dois dias

de início da doença, pois a presença desses parece impedir o isolamento do vírus. O isolamento deve ser confirmado por imunofluorescência indireta utilizando antissoro pelo VCHIK específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão cérebro de rato. São utilizadas como padrão ouro para a confirmação do diagnóstico de diversas arboviroses, mas é um exame demorado e precisa de laboratórios com nível de segurança biológica NB2 (MS, 2017; BURT et al., 2012).

Figura 3 - Curva de anticorpos anti-VCHIK e carga viral pelo VCHIK



Fonte adaptada: CDC e PAS 2011.

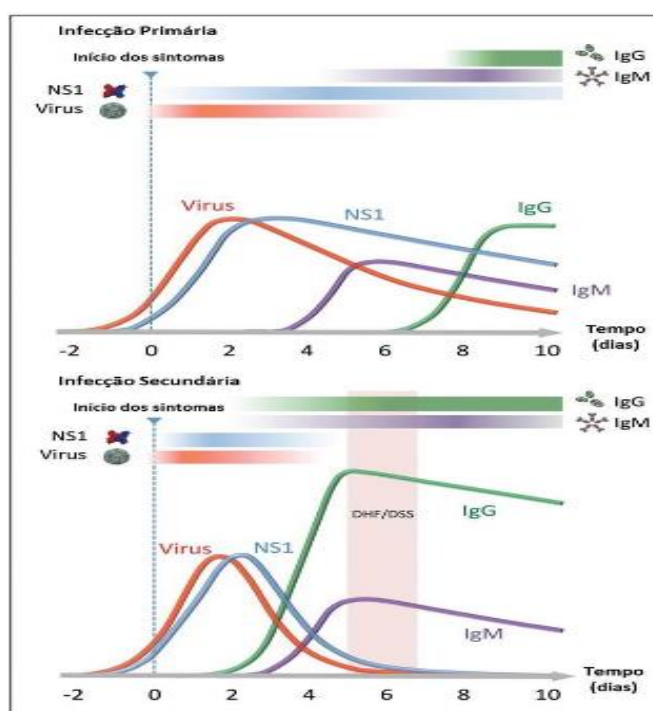
2.5.2 Métodos laboratoriais - VDEN

O diagnóstico laboratorial das infecções pelo VDEN também é baseado na detecção do vírus pelo isolamento viral, detecção do RNA genômico viral através da técnica de PCR, NAT detecção do antígeno NS1, PRNT e testes imunoenzimáticos (ELISA) para a detecção de anticorpos específicos como IgM e IgG. A Figura 4 ilustra a evolução da infecção pelo vírus da dengue segundo parâmetros laboratorial (MULLER, 2017). O NS1 é uma glicoproteína não estrutural presente em altas concentrações nos soros dos pacientes

infectados pelo vírus da dengue, podendo ser detectado após o surgimento dos sintomas e antes do aparecimento de anticorpos específicos.

A técnica de PCR e o teste para a detecção de NS1 devem ser realizados até o sétimo dia do início dos sintomas. De acordo com o CDC (2019), pacientes com sintomas para dengue podem ser testados com testes moleculares e sorológicos até o sétimo dia da doença. Após isso, apenas os testes sorológicos IgM ou IgG são capazes de detectar a infecção, no Figura 4, ou então, deve-se testar amostras pareadas para a observação de soroconversão de IgM ou de IgG, sendo a primeira coletada na fase aguda (1-5 dias de sintomas) e a segunda na fase de convalescência (15-21 dias) (OMS, 2009; CDC, 2020).

Figura 4. Evolução da infecção pelo vírus do dengue, segundo parâmetros laboratoriais.



Fonte: Adaptado de: MULLER; DEPELSENAIRE; YOUNG, 2017.

O PRNT (teste de neutralização por redução de placas) é considerado “padrão-ouro” para determinar a imunidade do sorotipo específico pelo VDEN (OMS, 2009).

Os testes de ácido nucleico (NAT) devem ser realizados até sete dias do início dos sintomas ou NS1 e anticorpos IgM. A realização de testes moleculares e de anticorpos IgM (ou anticorpos NS1 e IgM) pode detectar mais casos do que realizar apenas um teste durante esse período e, geralmente, permite o diagnóstico com uma única amostra (Quadro 6).

Quadro 6 - Testes de diagnóstico para dengue e amostras

Teste de diagnóstico	≤ 7 dias após o início dos sintomas	> 7 dias após o início dos sintomas	Tipos de amostras
Testes Moleculares	✓	—	Soro, plasma, sangue total, líquido cefalorraquidiano*
Deteção de antígeno do vírus da dengue (NS1)	✓	—	Soro
Testes sorológicos	✓	✓	Soro, líquido cefalorraquidiano
Testes de tecidos	✓	✓	Tecido fixo

Fonte adaptada: CDC, 2016

A reação cruzada é uma limitação dos testes sorológicos da dengue. Testes sorológicos para detectar anticorpos contra outros flavivírus, como encefalite japonesa, encefalite de St. Louis, Nilo Ocidental, febre amarela e vírus do zika, podem reagir de maneira cruzada com o vírus da dengue. Essa limitação deve ser considerada para pacientes onde há cocirculação de outros flavivírus. Para um diagnóstico preciso em pacientes positivos para IgM, deve-se realizar a análise para anticorpos neutralizantes específicos pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT), contra os quatro sorotipos do vírus da dengue e outros flavivírus.

2.5.3 Métodos laboratoriais VZIK

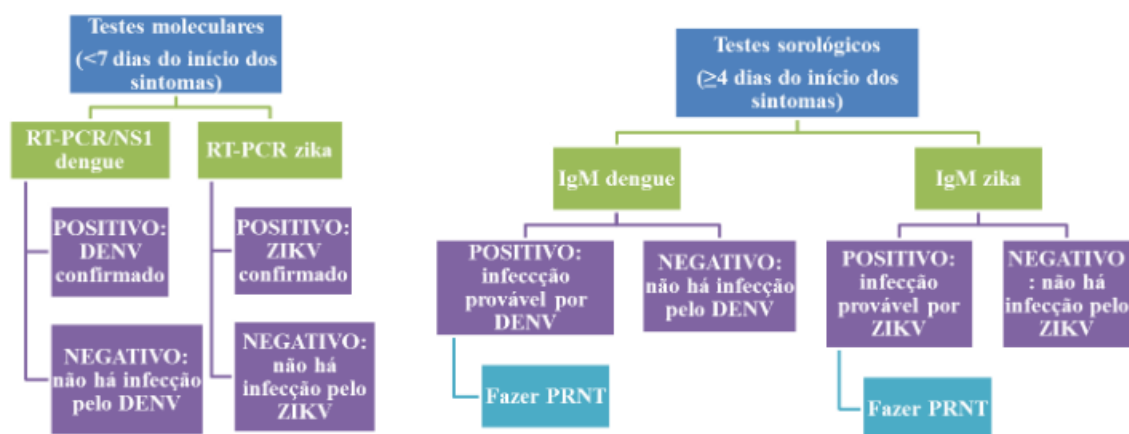
O diagnóstico laboratorial do VZIK é baseado na detecção do vírus ou em uma resposta imune à infecção. A técnica de PCR é utilizada para detecção direta do RNA viral e coletada

durante a viremia e a técnica de ELISA para detecção de IgM ou IgG, são coletadas nas fases aguda e de convalescência para detecção de soroconversão de IgM ou IgG ou um aumento de quatro vezes no título do anticorpo (OPAS, 2016, 2017). Embora a técnica de PCR permita o diagnóstico direto de infecção pelo VZIK no soro ou urina, a baixa carga viral no soro e a curta viremia reduzem a sensibilidade do teste.

Os testes sorológicos IgM e IgG (Elisa) apresentam sensibilidade e especificidade reduzidas, sendo pouco úteis no diagnóstico de infecção pelo VZIK, sobretudo pela reação cruzada com os anticorpos anti VDEN, hiperendêmico no nosso meio (KIKUTI et al., 2018). Embora o PRNT ofereça uma maior especificidade na detecção de anticorpos neutralizantes (IgG), reações cruzadas com dengue também já foram documentadas (OPAS, 2016).

Para diferenciar as infecções pelo VDEN e VZIK, foram desenvolvidos algoritmos para auxiliar no diagnóstico laboratorial baseado em testes sorológicos (CDC, 2016; OPAS, 2017). Nos testes sorológicos, IgM reagente tanto pelo VDEN quanto VZIK, deve-se realizar o PRNT (Figura 5).

Figura 5 - Algoritmo de conduta laboratorial para diagnóstico diferencial de VDEN e VZIK



Fonte: Adaptado de: CDC, 2016; OPAS, 2017.

Nas gestantes sintomáticas que viajarem para áreas com transmissão ativa da dengue e risco de Zika, as amostras de soro e urina devem ser coletadas em até 12 semanas após o início dos sintomas. Os testes solicitados são: NAT do VDEN e VZIK e teste de IgM apenas para dengue. Se o NAT para Zika for positivo em uma única amostra, deve repetir no RNA recém-extraído da mesma amostra para descartar resultados falso-positivos. Se o NAT

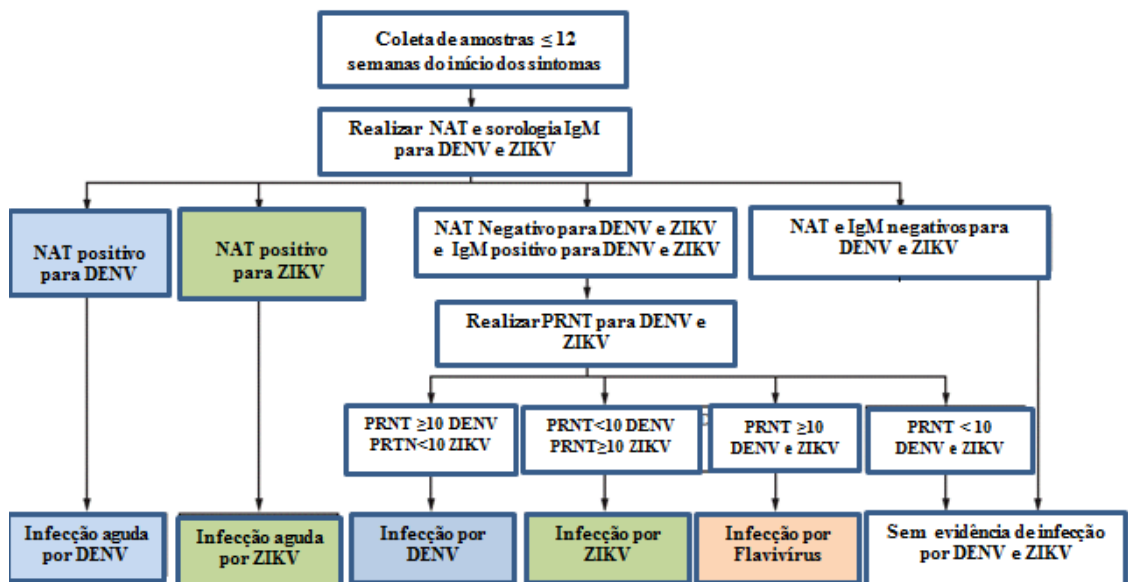
da dengue for positivo, a infecção por dengue é confirmada e nenhum teste adicional é necessário. O teste de IgM para VZIK não é recomendado para gestantes sintomáticas, pois os anticorpos podem persistir por meses a anos após a infecção (SHARP et al., 2019).

Gestantes sintomáticas que fizeram sexo com indivíduo que more ou tenha viajado para áreas onde haja transmissão pelo VZIK devem ter amostras coletadas em até 12 semanas após o início dos sintomas.

As gestantes que moram ou viajaram para áreas de risco de infecção pelo VZIK, com ultrassonografia apresentando alterações fetais sugestivas de infecção congênita pelo vírus Zika, devem realizar os testes NAT e IgM do vírus zika no soro e NAT na urina. Se o NAT do vírus Zika for negativo e IgM positivo, deve-se realizar PRNTs contra o zika e a dengue (CDC, 2020; SHARP et al., 2019).

Nas gestantes é recomendado o teste de NAT para zika e dengue nas gestantes com sintomas sugestivos de infecção pelo VDENV ou VZIK, como especificado na Figura 6.

Figura 6 - Recomendações para testes de dengue e vírus zika para gestantes com doença clinicamente compatível e risco de infecção por ambos os vírus



Fonte: Adaptado de: CDC, 2020.

3 JUSTIFICATIVA

Após a recente introdução do VCHIK e VZIK no Brasil concomitante à circulação do VDEN, o diagnóstico dessas arboviroses se tornou um desafio. As infecções causadas por arbovírus são, muitas vezes, assintomáticas ou se manifestam com quadros infecciosos agudos, cujos sintomas são semelhantes.

Apesar do risco potencial das arboviroses à saúde da gestante e do seu recém-nascido, é controversa a participação do VCHIK nas complicações obstétricas e neonatais no período gestacional.

Estima-se que 3,9 bilhões de pessoas em 128 países estão em risco de infecção pelos vírus da dengue. A dengue na gravidez pode levar a complicações como hemorragia, abortamento e prematuridade (PAIXÃO, 2016; MS, 2016; OMS, 2019). A infecção pelo VZIKV na gestação está associada à microcefalia e outros desfechos adversos (ARAÚJO et al., 2018; BRASIL et al., 2016b) e a infecção perinatal pelo VCHIK a quadros de encefalite no recém-nascido (GERARDIN et al., 2008; BANDEIRA et al. 2016).

Apesar dos quatro sorotipos de VDEN circularem no Rio de Janeiro desde a sua entrada em 1986 (DEN1), com epidemias subsequentes (1992 (DEN2) 2002 (DEN3) 2008 (DEN2) 2012 (DEN4)), a proporção de indivíduos susceptíveis ao VDEN, VZIK (2015/2016) e VCHIK (2016) é ainda desconhecida e, portanto, ignorado o impacto que pode ter entre as gestantes.

“Pretendíamos estudar a soroprevalência das arboviroses nas gestantes internadas na maternidade”, mas com a mudança de cenário da epidemia de Chikungunya no final de 2018, priorizamos o estudo dos desfechos adversos durante a gestação, cuja associação à infecção pelo VCHIK, pouco entendida literatura.

A oportunidade de realização do trabalho na Maternidade de Saracuruna, referência de gestação de alto risco foi um fator facilitador.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a infecção pelo vírus Dengue, Zika e Chikungunya durante a gravidez, em gestantes internadas na Maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes no período de fevereiro de 2018 a junho de 2019.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os dados clínico-laboratoriais e epidemiológicos das gestantes incluídas no estudo;
- Descrever a presença de desfechos adversos nas gestantes infectadas por Dengue, Zika e Chikungunya;
- Comparar os desfechos adversos da gestação em mulheres infectadas e não infectadas pelo VCHIK.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo seccional descritivo no período de 15 de fevereiro de 2018 a 11 de junho de 2019.

5.1.1 Local do estudo

A maternidade de alto risco do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes é referência no atendimento das gestantes de alto risco. Está localizada no Município de Duque de Caxias na Baixada Fluminense do Rio de Janeiro com população estimada em 919.596 pessoas, segundo dados do IBGE. São atendidas, em média, 15.000 gestantes/ano na Maternidade com aproximadamente 3.600 internações/ano. Apesar de ser uma maternidade de alto risco, também ocorrem internações de baixo risco, devido à grande demanda e oferta restrita de maternidades na região.

5.1.2 População

Gestantes com idade ≥ 18 anos internadas na maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes no período do estudo, que aceitaram participar no estudo e assinaram o TCLE.

5.1.3 Critérios de Inclusão

Gestantes ≥ 18 anos internadas na maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes no período do estudo, que aceitaram participar no estudo e assinaram o TCLE.

5.1.4 Critérios de exclusão

Gestantes com quadro clínico infeccioso de foco definido (infecção urinária, infecção respiratória aguda);

Gestantes que não realizaram investigação para arboviroses.

5.1.5 Cálculo amostral

Para o cálculo do tamanho da amostra estimou-se uma proporção na qual foi considerado o número de gestantes atendidas na maternidade (15.000/ano) e internadas (300 gestantes/mês), com uma margem de erro de 0,05, exposição de 50% e intervalo de confiança de 95%. Para a população de 15.000 gestantes o tamanho amostral foi de 293 gestantes internadas por desfechos adversos e 259 gestantes internadas como grupo controle (Tabela 1). Devido à epidemia no Rio de Janeiro em 2019, as coletas continuaram até junho de 2019 com um total de 1338 coletas.

Tabela 1. Cálculo amostral.

ANO 2017	JAN	FEV	MAR	ABRI	MAI	JUN	TOTAL / Amostra
Desfechos adversos** (amostra)	130 (32)	180 (44)	243 (60)	211 (52)	215 (53)	209 (52)	1188 (293)
Grupo controle (amostra)	256 (43)	242(43)	308(43)	293 (43)	318 (43)	294 (43)	1711 (259)

*Considerando prevalência de 50%, alpha de 5% e erro de 5%;

** Desfechos adversos: *premature, óbito fetal e neonatal, aborto, oligodramnia, descolamento prematuro de placenta, crescimento intra-uterino retardado, amniorrexe prematura.*

Tabela 2. Amostras coletadas 2018-2019 – HEAPN.

GESTANTES DO ESTUDO	ANO 2018	ANO 2019	Total coletadas
Desfechos adversos	444	335	779
Grupo controle	319	240	559
Total geral	763	575	1338

5.1.6 Plano de recrutamento das participantes

A abordagem foi realizada na admissão e internação. Todas as pacientes internadas com desfechos adversos na gestação e duas gestantes por dia no grupo controle foram recrutadas de segunda a sexta-feira pela equipe da pesquisa; as admissões ocorridas nos finais de semana eram checadas por busca ativa todas as segundas-feiras no alojamento conjunto, quando as gestantes eram convidadas a participar do estudo. A média de recrutamento foi de quatro gestantes por dia. As gestantes que não puderam ser abordadas na admissão, seja pela

condição clínica ou emocional, foram convidadas a participar do estudo posteriormente, durante a internação hospitalar. Nas gestantes em franco trabalho de parto, foi aplicado o questionário pelo menos duas horas após o parto.

5.2 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

5.2.1 Diagnóstico laboratorial das arboviroses

As coletas para exames laboratoriais foram realizadas por profissionais habilitados e técnicos de laboratório. Foram coletados 10 mL de sangue das gestantes em tubo de coleta de sangue a vácuo, com gel separador ativador de coágulo, para obtenção do soro; 10 mL de urina em frasco estéril. As amostras de soro e urina foram aliqüotadas em criotubos, rotuladas e acondicionadas em freezer - 20°C no laboratório do Hospital Adão Pereira Nunes por até três dias, sendo encaminhadas em gelo seco para o laboratório do Instituto Nacional de Infectologia (INI) – Fiocruz, para realização dos testes moleculares e sorológicos para posterior encaminhamento ao laboratório de referência de flavivírus do IOC – Fiocruz. Fiocruz.

As amostras de soro das gestantes foram avaliadas para quantificação do RNA viral pelo VCHIKV, VDEN e VZIK por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Foram coletadas também amostras de urina das gestantes para detecção de VCHIK, VDEN e VZIK por RT-PCR. Amostras de soro foram avaliadas para detecção de anticorpos da classe IgM para Dengue pelo teste de captura (ELISA) da marca Panbio Diagnóstica® de acordo com as especificações do fabricante; IgM para Zika e Chikungunya, pelo teste de captura (ELISA) da marca Euroimmun® de acordo com as especificações do fabricante, detecção de anticorpos anti- VCHIK IgG pelo teste indireto (ELISA) da marca Euroimmun® de acordo com as especificações do fabricante. Foram também realizados testes rápido de triagem qualitativa para detecção de anticorpos HIV 1/2 da marca TR DPP® HIV 1/2 e para sífilis da marca Bioclin®, pelo teste imunocromatográfico rápido para determinação qualitativa de anticorpos totais (IgG, IgM e IgA) anti-treponema pallidum; VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) da marca Alere®, usado para confirmar o diagnóstico de sífilis.

5.2.2 Resultados laboratoriais positivos

As infecções pelo VCHIK, VDEN e VZIK foram consideradas positivas de acordo com os resultados dos testes laboratoriais listados no Quadro 7.

A infecção pelo VCHIK na gestação em curso foi definida no estudo como: amostras de gestantes com RT-PCR no soro ou urina detectável ou sorologia IgM reagente; ou IgG reagente associada à história clínica.

Foram analisadas as amostras de sorologia IgG para VCHIK somente nas amostras negativas para RT-PCR e sorologia IgM.

Quadro 7. Diagnóstico de infecção pelo VCHIK, VDEN e VZIK de acordo com os testes laboratoriais realizados no período de 2018 e 2019.

Período	2018-2019
Infecção pelo VCHIK	1. RT-PCR detectável pelo VCHIK ou
	2. IgM reagente (ELISA) ou
	3. IgG reagente (ELISA) e história clínica de chikungunya
Infecção pelo VDEN	1. RT-PCR detectável pelo VDEN ou
	2. IgM reagente (ELISA)
Infecção pelo VZIK	1. RT-PCR detectável pelo VZIK ou
	2. IgM reagente (ELISA)

As análises laboratoriais foram realizadas para as três arboviroses, entretanto devido à epidemia de Chikungunya, em 2019, no Rio de Janeiro, estas foram priorizadas. Nesse período todos os exames com RT-PCR positivos pelo VCHIK não foram analisados para VDEN e VZIK.

5.2.3 Coleta dos dados e registro

Foi elaborado um questionário para o estudo, aplicado no momento da inclusão das gestantes, para coleta das seguintes variáveis: idade gestacional, sinais vitais, complicações, sinais e sintomas. Os questionários foram complementados com os dados da internação; desfechos gestacional e fetal apresentados e datas de coleta de amostras biológicas. Os dados referentes aos recém-nascidos foram obtidos a partir dos registros do pediatra em formulário específico na sala de parto. Todos os dados coletados foram registrados em instrumentos de coleta de dados elaborados para o estudo, previamente testados (APÊNCIDES A, B e C).

Foi realizada busca nos prontuários para dados incompletos no questionário: idade gestacional, local de residência, suspeita diagnóstica, pré-natal, exames realizados durante o pré-natal, sinais e sintomas, alterações de exames de imagem, complicações durante a gestação, dados da sala de parto do recém-nascido.

5.2.4 Variáveis de interesse

- **Variáveis sociodemográficas:** idade, escolaridade, estado civil, cor/raça, idade gestacional, número de consultas de pré-natal, histórico de vacina para febre amarela, histórico de chikungunya, dengue e zika.
- **Variáveis clínicas:** comorbidades (hipertensão arterial, pré-eclampsia, diabetes); sinais vitais: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), temperatura axilar (TAX), sinais e sintomas relatados de febre, exantema, artralgia, infecções na gestação, sífilis e HIV.
- **Desfechos adversos na gestação:** oligodramnia, descolamento prematuro da placenta (DPP), crescimento intrauterino retardado (CIUR), amniorrexe prematura, óbito fetal e neonatal, aborto, prematuridade.
- **Variáveis laboratoriais:** RT-PCR pelo VCHIK, VDEN e VZIK, sorologia para chikungunya (IgM e IgG), dengue (IgM) e para VZIK (IgM), testes imunocromatográficos rápidos de triagem qualitativa para detecção de anticorpos HIV e para sífilis, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), usado para confirmar o diagnóstico de sífilis;

5.2.5 Definições das variáveis de interesse

- a) **Aborto:** perda espontânea da gestação antes de 20 semanas ou, se a idade gestacional não é conhecida, a perda de embrião/feto com menos que 500g (OMS, 2010);
- b) **Amniorrexe prematura:** rotura espontânea das membranas ovulares antes do início do trabalho de parto (MS, 2012);
- c) **Crescimento intrauterino retardado (CIUR):** limitação patológica de um feto em atingir o seu potencial de crescimento, devido a vários fatores. Constitui-se em importante causa de morbidade e mortalidade perinatal (MS, 2012);
- d) **Descolamento prematuro da placenta (DPP):** a placenta se desprende da parede do útero antes do parto (MS, 2012);
- e) **Gestação de alto risco:** é aquela na qual a vida ou a saúde da gestante e/ou do feto têm maiores chances de serem atingidas devido hipertensão arterial na gestação ou na gravidez, diabetes gestacional (MS, 2010);
- f) **Gestação de baixo risco:** é aquela na qual não é possível identificar, após avaliação clínica, nenhum fator acrescido de doença materna, fetal e/ou neonatal.
- g) **Óbito neonatal:** morte do recém-nascido, ocorrida até 28 dias do nascimento (OMS, 2010);
- h) **Óbito fetal:** morte antes da completa expulsão ou extração da mãe, de um produto de fertilização, no curso ou após completadas 20 semanas de gravidez (OMS, 2010);
- i) **Oligodramnia:** deficiência na quantidade de líquido amniótico com índice de líquido amniótico (ILA) < 5,0 cm (MS, 2012);
- j) **Prematuridade:** recém-nascido com idade gestacional < 37 semanas.

5.3 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva dos dados clínicos, sociodemográficos e laboratoriais e foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis quantitativas. Foi descrita a infecção de acordo com o trimestre gestacional e realizada análise bivariada dos desfechos maternos nos grupos de gestantes positivas e negativas para o VCHIK, VDEN e

VZIK por sorologia e/ou RT-PCR, usando o teste χ^2 de Pearson. Foi estimada a razão de chance (OR), intervalo de confiança de 95% (IC95%) das frequências relativas e comparação de frequências absolutas e relativas.

Todos os dados foram digitados no programa EPIDATA® versão 3.1 (Epidata Association, Odense, Dinamarca) e analisados utilizando-se o software SPSS 4.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

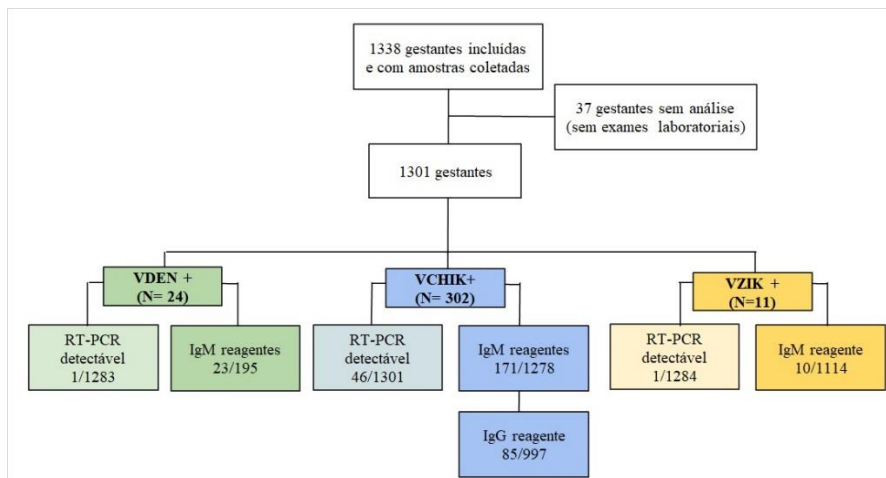
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Infectologia/Fiocruz, CAAE: 13202113.1.0000.5240. As gestantes e recém-nascidos foram incluídos no estudo após assinatura do TCLE pelas gestantes.

Foram garantidos os princípios éticos da pesquisa conforme legislação atual da Resolução CNS 466/2012. Parecer consubstanciado do CEP é apresentado no anexo B.

6 RESULTADOS

De 1338 gestantes incluídas no estudo, 1301 foram testadas para arboviroses, resultando na detecção pelo VCHIK em 302 gestantes, VDENV em 24 e VZIK em 11 gestantes (Figura 7).

Figura 7. Fluxograma das gestantes incluídas no estudo do HEAPN de fevereiro de 2018 a julho de 2019.



6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES INCLUÍDAS NO ESTUDO

Mais da metade das gestantes possuía 25 anos ou mais de idade (Tabela 3). Já para a idade gestacional, a maioria encontrava-se no terceiro trimestre, sendo 81,7% em trabalho de parto. O valor médio em semanas foi equivalente a 32,8; com mediana de 36 semanas de gravidez (18-47).

Observou-se que quase 60% das gestantes incluídas no estudo não realizaram pré-natal adequadamente (Tabela 3).

As gestantes que se autodeclararam de cor pardas e negras compõem mais de 80% da população estudada.

Foram referidas mais de 80 ocupações entre as participantes, sendo manicure a mais informada (n=49), seguida de estudante (n=32), autônoma (n=28), cabeleireira (n=19), operadora de caixa (n=19) e técnica de enfermagem (n=16).

Sabendo-se que a maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes (HEAPN) atende gestantes de diferentes localidades do Município de Duque de Caxias, foi possível constatar que aproximadamente 28,0% das gestantes identificadas eram residentes de municípios vizinhos, tornando relevante o papel da unidade de saúde para atendimento de alto risco da população da Baixada Fluminense (Figura 8).

Figura 8 - Município de Duque de Caxias e arredores



Fonte: emater.rj.gov.br, 2020.

O diagnóstico prévio de Dengue, Zika e Chikungunya, foi relatado por 213 (18,1%), 93 (7,9%) e 46 (4,0%) gestantes, respectivamente. Sobre a adesão à vacinação da Febre Amarela, 458 participantes relataram ter tomado a vacina, demonstrando baixa cobertura vacinal na população de estudo (34,6%).

Tabela 3. Características clínicas e sociodemográficas das gestantes incluídas no estudo na Maternidade 2018-2019 - HEAPN.

Características	N (%)
Faixa etária - anos (n=1301)	
18-24 anos	552 (42,4)
25-30 anos	369 (28,4)
31-47 anos	380 (29,2)
Cor da pele (n=1300)	
Parda	766 (58,9)
Negra	322 (24,8)
Branca	200 (15,4)
Outros*	12 (0,9)
Escolaridade (n=1301)	
Ensino fundamental	765 (58,8)
Ensino médio	505 (38,8)
Ensino superior	31 (2,4)
Estado civil (n=1301)	
Casada ou união estável	783 (60,2)
Solteira	518 (39,8)
Número de consultas de pré-natal (n=1301)	
< 6 consultas	561 (43,1)
> 6 consultas	537 (41,1)
Sem pré-natal	203 (15,8)
Trimestre gestacional (n=1289)	
1º trimestre (\leq 13 semanas)	104 (8,1)
2º trimestre (14-27 semanas)	133 (10,3)
3º trimestre (28-42 semanas)	1052 (81,6)
Tipo de parto (n=1164)	
Normal	756 (64,9)
Cesárea	408 (35,1)
Comorbidades (n=1301)	
Hipertensão Arterial ou Pré-eclampsia**	342 (26,3)
Diabetes ou diabetes gestacional	21 (1,6)
Infecções na gestação	
Sífilis (VDRL \geq 1/8) (n=882)	148 (11,1)
Teste rápido de HIV (n=1263)	13 (1,0)

*Amarelo ou indígena; **Hipertensão arterial durante a gravidez (>20 semanas)

6.1.1 Exames laboratoriais realizados

Todas as gestantes incluídas no estudo foram submetidas ao exame de RT-PCR pelo VCHIK. Foi realizada sorologia IgM pelo VCHIK em 1278 amostras e IgG em 997 amostras para identificar infecções anteriores por Chikungunya em pacientes cujo RT-PCR e sorologia IgM pelo VCHIK foram negativas; Foi realizado RT-PCR pelo VDENV em 1283 amostras e sorologia IgM em 195 amostras; Foram analisadas 1284 amostras por meio de exames de RT-PCR pelo VZIK e sorologia IgM em 1114 amostras.

A frequência de infecção aguda pelo VDENV foi de 1,9%, pelo VZIK foi de 0,8% e pelo VCHIK foi de 22,3%, conforme Tabela 4.

Tabela 4. Resultados laboratoriais das gestantes RT-PCR e/ou sorologia para arboviroses: VCHIK, VDENV, VZIK 2018-2019 - HEAPN.

RT-PCR e/ou sorologia	Infectadas N (%)	Não infectadas N (%)	Total
VCHIK	249 (22,3)	866 (77,7)	1115*
VDENV	24 (1,9)	1259 (98,1)	1283
VZIK	11 (0,8)	1273 (99,2)	1284

*exclusão de 133 sem sorologia IgG e 53 IgG sem história clínica de infecção pelo VCHIK.

No total de 318 resultados com exames laboratoriais positivos para o VCHIK, foram excluídas 16 amostras de sorologia IgM com duplicidade, totalizando 302 gestantes infectadas (Tabela 4a).

Tabela 4a. Números de testes positivos para sorologias IgM, IgG e RT-PCR, de acordo com as arboviroses: VCHIK, VDENV, VZIK 2018-2019 - HEAPN.

Variável	VCHIK N (%)	VDENV N (%)	VZIK N (%)
IgM- IgG- e RT-PCR+	46	1	1
IgM+ IgG- e RT-PCR+*	7	0	0
IgM+ IgG- e RT-PCR-	171	23	10
IgM+ IgG+ e RT-PCR-**	9	0	0
IgM- IgG+ e RT-PCR-	85	0	0
Total	302	24	11

* Foram excluídos sete resultados de IgM+ IgG- e RT-PCR+ duplicados

** Foram excluídos nove resultados de IgM+ IgG+ e RT-PCR-

A frequência de infecção aguda pelo VDENV foi de 1,9%, pelo VZIK foi de 0,8% e pelo VCHIK foi de 19,3%, conforme Tabela 4a.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES INFECTADAS POR ARBOVIROSES

Do total de 284 gestantes infectadas pelo arbovírus (sorologia e/ou PCR), 249 (87,6%) foram diagnosticadas com Chikungunya, 24 (8,4%) com Dengue e 11 (4,0%) com Zika (Tabela 5).

Tabela 4. Gestantes infectadas pelo arbovírus Chikungunya, Dengue e Zika 2018-2019 - HEAPN.

Infecção por arboviroses	N= 284 (%)
Chikungunya - n (%)	249 (87,6)*
Dengue - n (%)	24 (8,4)
Zika - n (%)	11 (4,0)

*Exclusão de 53 gestantes com sorologia IgG reagentes sem história clínica de infecção pelo VCHIK

A média de idade foi de 29 anos das gestantes infectadas pelo VDEN, 24 anos pelo VCHIK e 23 anos pelo ZIKV (Tabela 5). Os municípios de residência mais frequentes foram: Duque de Caxias (n=264; 80,0%), seguido por Magé (n=36;11,0%), município vizinho de Duque de Caxias.

A comparação entre os grupos de gestantes com e sem infecção pelo VCHIK demonstrou menor proporção significativa de vacinação contra febre amarela entre as infectadas em relação às não infectadas. Entre as pacientes diagnosticadas com VZIK, foi possível observar resultados significativos em relação ao estado civil, considerando que 72,7% das infectadas eram solteiras (OR 1,01, IC 95% = 1,00 e 1,02) em comparação às não infectadas que, em sua maioria, eram casadas ou residiam com o parceiro (Tabela 6).

De acordo com a detecção da infecção por trimestre gestacional, 28 (10,0%) ocorreram no 1º trimestre (< 13 semanas); 35 (12,3%) ocorreram no 2º trimestre (entre 14 e 27 semanas) e 218 (76,7%) ocorreram no 3º trimestre (entre 28 e 42 semanas). Constatou-se, a ocorrência de sangramento vaginal durante a gestação em 20 (8,0%) gestantes com VCHIK, uma (4,3%) com VDEN e três com VZIK (27,3%). A diferença entre a proporção de sangramento entre os grupos de VZIK com infecção (27,3%), e sem infecção (8,6%), foi significativa (p-valor 0,02), apesar dos números pequenos (Tabela 6).

Tabela 6. Características das gestantes segundo diagnóstico laboratorial de infecção pelo vírus VCHIK, VDEN e VZIK 2018-2019 - HEAPN.

Características das gestantes	VCHIK*			VDEN			VZIK		
	com infecção (N= 249)	sem infecção (N= 866)	p-valor	com infecção (N= 24)	sem infecção (N= 1259)	p-valor	com infecção (N= 11)	sem infecção (N= 1273)	p-valor
Idade (anos), Mediana (IQR)	24 (21-30)	26 (22-32)		29 (22-35)	26 (22-32)		23 (20-27)	26 (22-32)	
Situação conjugal - n (%)									
Casada ou mora junto com parceiro	149 (59,8)	545 (62,9)	0,37	15 (62,5)	755 (60,0)	0,8	3 (27,3)	768 (60,3)	0,02
Solteira	100 (40,2)	321 (37,1)		9 (37,5)	504 (40,0)		8 (72,7)	505 (39,7)	
Raça/cor - n (%)									
Parda	137 (55,9)	536 (62,5)	0,17	15 (62,5)	736 (59,0)	0,9	7 (63,6)	747 (59,3)	0,84
Negra	65 (26,5)	195 (22,7)		6 (25,0)	315 (25,3)		3 (27,3)	318 (25,2)	
Branca	43 (17,6)	127 (14,8)		3 (12,5)	195 (15,7)		1 (9,1)	195 (15,5)	
Escolaridade - n (%)									
Até o Ensino Fundamental	149 (59,8)	507 (58,5)	0,71	10 (41,7)	748 (59,6)	0,07	9 (81,8)	751 (59,2)	0,12
Ensino Médio e/ ou Superior	100 (40,2)	359 (41,5)		14 (58,3)	506 (40,4)		2 (18,2)	517 (40,8)	
Trimestre gestacional - n (%)									
1º trimestre	23 (9,4)	68 (8,0)	0,09	3 (12,5)	99 (8,0)	0,47	2 (18,2)	102 (8,0)	0,28
2º trimestre	34 (13,8)	81 (9,5)		1 (4,2)	128 (10,3)		0 (0,0)	133 (10,5)	
3º trimestre	189 (76,8)	706 (82,5)		20 (83,3)	1016 (81,7)		9 (81,8)	1035 (81,5)	
Sangramento vaginal - n (%)									
Sim	20 (8,0)	80 (9,2)	0,55	1 (4,2)	112 (8,9)	0,41	3 (27,3)	109 (8,6)	0,02
Não	229 (92,0)	786 (90,8)		23 (95,8)	1140 (91,1)		8 (72,7)	1157 (91,4)	
Vacina de febre amarela *- n (%)									
Sim	76 (31,0)	333 (39,2)	0,01	12 (50,0)	442 (35,7)	0,14	7 (63,6)	447 (35,7)	0,05
Não	169 (69,0)	516 (60,8)		12 (50,0)	795 (64,3)		4 (36,4)	804 (64,3)	
História de dengue - n (%)									
Sim	42 (17,1)	158 (18,3)	0,65	5 (20,8)	240 (19,2)	0,83	0 (0,0)	245 (19,4)	0,10
Não	204 (82,9)	707 (81,7)		19 (79,2)	1012 (80,8)		11 (100,0)	1021 (80,6)	

*Exclusão de 133 gestantes sem análise de IgG e 53 com IgG reagente sem história clínica de infecção pelo VCHIK

** Informação referida

6.3 INFECÇÕES PELO VCHIK, VDEN E VZIK NAS GESTANTES

6.3.1 Infecções pelo VDEN na gestação

Ao todo, 24 (1,9%) casos de dengue foram diagnosticados, sendo 23 (11,8%) IgM VDEN reagente e um (0,1%) RT-PCR dengue detectável no soro, o que demonstra baixa circulação do vírus dengue no período de fevereiro de 2018 a junho 2019, no Município de Duque de Caxias.

A faixa etária de 18-24 anos foi a mais frequente. A maioria das gestantes era assintomática (83,3%) e somente quatro pacientes relataram febre (Tabela 7).

Tabela 7. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VDEN 2018-2019 - HEAPN.

	DENGUE		OR (IC 95%)
	Positivo N= 24	Negativo N= 1259	
Faixa etária – n (%)			
18-29 anos	13 (54,2)	843 (67,0)	0,58 (0,25-1,31)
30-47 anos	11 (45,8)	416 (33,0)	1
Sintomáticas – n (%)	4 (16,7)	404 (32,1)	0,40 (0,14-1,24)
Assintomáticas – n (%)	20 (83,3)	855 (67,9)	1
Febre			
Sim	4 (16,7)	282 (22,4)	0,60 (0,23-2,04)
Não	20 (83,3)	975 (77,6)	1
Artralgia – n (%)			
Sim	3 (12,5)	166 (13,2)	0,90 (0,27-3,18)
Não	21 (87,5)	1091 (86,8)	1
Exantema – n (%)			
Sim	3 (12,5)	85 (6,8)	1,90 (0,57-6,72)
Não	21 (87,5)	1170 (93,2)	1

Entre os 24 casos de gestantes com infecção pelo VDEN na gestação foram observados os seguintes desfechos adversos: oito (40,0%) prematuros; três (12,5%) abortos; um (4,2%) óbito neonatal, um (4,2%) óbito fetal e um (4,2%) crescimento intra-uterino

retardado (CIUR). Não houve associação entre os desfechos adversos e a infecção pelo VDEN (Tabela 8).

Tabela 8. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VDEN 2018-2019 – HEAPN.

<i>Desfechos adversos na gestação</i>	<u>VDEN</u>		OR (IC 95%)
	<u>Positivo</u> N = 24	<u>Negativo</u> N = 1259	
Prematuridade - n (%)			
Sim	8 (40,0)	398 (38,9)	1,04 (0,42-2,58)
Não	12 (60,0)	626 (61,1)	1
Aborto - n (%)			
Sim	3 (12,5)	144 (11,5)	1,09 (0,32-3,72)
Não	21 (87,5)	1107 (88,5)	1
Óbito neonatal - n (%)			
Sim	1 (4,2)	50 (4,0)	1,05 (0,13-7,94)
Não	23 (95,8)	1209 (96,0)	1
Óbito fetal - n (%)			
Sim	1 (4,2)	81 (6,5)	0,62 (0,08-4,70)
Não	23 (95,8)	1170 (93,5)	1
CIUR* - n (%)			
Sim	1 (4,2)	22 (1,7)	2,44 (0,31-18,9)
Não	23 (95,8)	1237 (98,3)	1

*Crescimento intra-uterino retardado

6.3.2 Infecções pelo VZIK na gestação

Foram diagnosticados 11 (0,8%) casos de Zika, sendo dez (0,9%) IgM positivo e um (0,1%) RT-PCR positivo pelo VZIK na urina.

Dez gestantes (90,9%) infectadas pelo vírus Zika tinham entre 18-29 anos (Tabela 9). Quatro gestantes relataram sintomas sugestivos para infecção durante a gestação: três tiveram febre, uma artralgia e nenhuma referiu exantema.

Tabela 9. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VZIK 2018-2019- HEAPN.

	<u>ZIKA</u>		OR (IC 95%)
	<u>Positivo</u> N= 11	<u>Negativo</u> N= 1273	
Faixa etária - n (%)			
18-29 anos	10 (90,9)	845 (66,4)	5,00 (0,64-39,6)
30-47 anos	1 (9,1)	428 (33,6)	1
Sintomáticas	4 (36,4)	405 (31,8)	1,20 (0,35-4,20)
Assintomáticas	7 (63,6)	868 (68,2)	1
Febre			
Sim	3 (27,3)	284 (22,3)	1,30 (0,34-4,94)
Não	8 (72,7)	987 (77,7)	1
Artralgia			
Sim	1 (9,1)	169 (13,3)	0,60 (0,08-5,12)
Não	10 (90,9)	1102 (86,7)	1

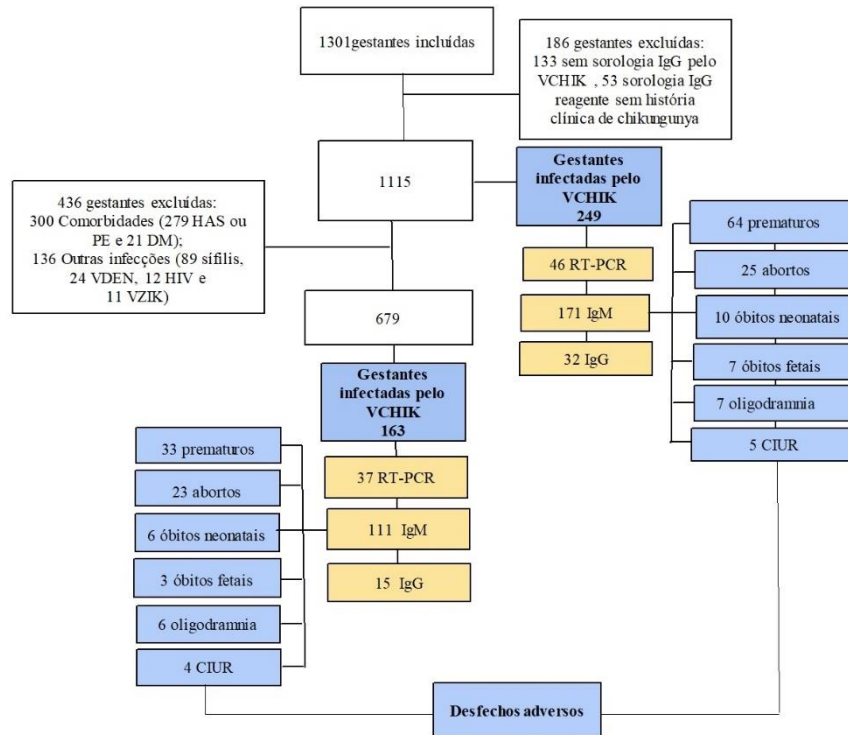
Foram observados os seguintes desfechos adversos relacionados à infecção pelo VZIK na gestação: dois (18,2%) abortos e um (9,1%) óbito fetal (Tabela 10). Não houve associação entre os desfechos adversos e a infecção pelo VZIK. Os oito nascidos vivos apresentaram boa vitalidade e nenhuma malformação aparente.

Tabela 10. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VZIK 2018-2019 - HEAPN.

<i>Desfechos adversos na gestação</i>	<u>VZIK</u>		OR (IC 95%)
	<u>Positivo</u> N = 11	<u>Negativo</u> N = 1265	
Aborto - n (%)			
Sim	2 (18,2)	146 (11,5)	1,70 (0,36-7,95)
Não	9 (81,8)	1119 (88,5)	1
Óbito fetal - n (%)			
Sim	1 (9,1)	81 (6,4)	1,46 (0,18-11,5)
Não	10 (90,9)	1184 (93,6)	1

6.3.3 Infecções pelo VCHIK na gestação

Figura 9. Fluxograma das gestantes analisadas pelo VCHIK.



Para análise do desfecho adverso foram, foram excluídas 133 gestantes sem resultado de sorologia (IgG) para chikungunya e 53 com resultado de sorologia IgG reagente sem história clínica de Chikungunya (Figura 9). Foram analisadas 1115 gestantes, sendo 15 gestações gemelares. Dessas, 249 (22,3%), (IC 95% = 1,75-1,80) tinham chikungunya: 171 (15,1%) IgM; 32 (2,8%) IgG, e 46 (4,1%) RT-PCR positivos. Metade das gestantes infectadas eram assintomáticas (Tabela 11).

A média de idade dos casos foi de 26 anos, mediana de 24 anos (21-30) e a frequência de infecção pelo VCHIK foi duas vezes maior nas gestantes de cor parda (Tabela 6).

No total de 1115 gestantes, 380 relataram sintomas sugestivos de infecção pelo VCHIK, dessas 130 (52,2%) foram positivas para Chikungunya. Febre, artralgia e exantema estavam associados à infecção pelo VCHIK, com razão de chance de 3,0, 3,7 e 4,3, respectivamente. A frequência dos sinais e sintomas clínicos está descrita na Tabela 11.

As gestantes infectadas pelo VCHIK, tinham quase 3 vezes mais de chance de apresentar sintomas do que as não infectadas. Considerando o cenário epidêmico, o diagnóstico clínico de chikungunya sugere, portanto, um alto valor preditivo positivo.

Tabela 1. Sinais clínicos relatados pelas gestantes de acordo com o resultado laboratorial pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.

	CHIKUNGUNYA		OR (IC 95%)
	Positivo N= 249	Negativo N= 866	
Faixa etária - n (%)			
18-29 anos	186 (74,7)	559 (64,5)	1,60 (1,18-2,22)
30-47 anos	63 (25,3)	307 (35,5)	1
Assintomáticas - n (%)	130 (52,2)	250 (28,9)	2,69 (2,01-3,59)
Sintomáticas - n (%)	119 (47,8)	616 (71,1)	1
Febre - n (%)			
Sim	103 (41,5)	163 (18,8)	3,05 (2,25-4,14)
Não	145 (58,5)	702 (81,2)	1
Artralgia - n (%)			
Sim	74 (29,8)	90 (10,4)	3,66 (2,58-5,19)
Não	174 (70,2)	775 (89,6)	1
Exantema - n (%)			
Sim	48 (19,3)	46 (5,3)	4,27 (2,75-6,54)
Não	201 (80,7)	818 (94,7)	1

6.3.4 Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VCHIK

Em relação aos desfechos adversos ocorreram 302 prematuridades em 64 (31,7%) positivos; 128 abortos em 25 (9,9%) positivos; 74 óbitos fetais com sete (2,8%) positivos; 45 óbitos neonatais com dez (3,9%) positivos; 18 CIUR com cinco (2,0%) positivos e 19 oligodramnia com sete (2,8%) positivos (Tabela 12). Não houve diferença entre os grupos, demonstrando que ter VCHIK não aumentou a chance de desfechos adversos na gestação (Tabela 12a).

Tabela 12. Desfechos adversos na gestação de acordo com infecção pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.

	Positivo N = 249*	Negativo N = 866**	OR (IC 95%)
<i>Desfechos adversos na gestação</i>	N (%)	N (%)	
Prematuridade - (n = 302)			
Sim	64 (31,7)	238 (35,8)	0,83 (0,59-1,16)
Não	138 (68,3)	426 (64,2)	1
Aborto - (n = 128)			
Sim	25 (9,9)	103 (11,8)	0,82 (0,51-1,30)
Não	228 (90,1)	773 (88,2)	1
Óbito neonatal - (n =45)			
Sim	10 (3,9)	35 (4,0)	0,98 (0,48-2,01)
Não	244 (96,1)	841 (96,0)	1
Óbito fetal - (n = 74)			
Sim	7 (2,8)	67 (7,6)	0,34 (0,15-0,75)
Não	246 (97,2)	809 (92,4)	1
CIUR - (n=18)			
Sim	5 (2,0)	13 (1,5)	1,34 (0,47-3,80)
Não	244 (98,0)	853 (98,5)	1
Oligodramnia - (n = 19)			
Sim	7 (2,8)	12 (1,4)	2,05 (0,80-5,28)
Não	242 (97,2)	854 (98,6)	1

* cinco gemelares; ** 10 gemelares.

No total foram 118 (46,5%) gestantes infectadas pelo VCHIK com desfechos adversos, OR 0,78 (IC 95%= 0,59-1,03) (Tabela 12a). Não houve associação entre os desfechos e a infecção pelo CHIKV.

Tabela 12a. Infecção por Chikungunya na Maternidade do HEAPN em dois grupos de gestantes: admitidas com e sem desfechos adversos na gestação.

	Variáveis		OR (IC95%)
	N (%)	N (%)	
	Gestantes desfechos adversos	Gestantes Sem desfechos adversos	
CHIK+ (n=249)*	118 (46,5)	136 (53,5)	0,78 (0,59-1,03)
CHIK- (n=866)**	461 (52,6)	415 (47,4)	

*cinco gemelares; ** dez gemelares.

6.3.5 Características das gestantes com infecção pelo VCHIK, sem comorbidades de acordo com os desfechos da gestação

Foram analisadas 679 gestantes sem comorbidades e outras infecções (hipertensão arterial, pré-eclâmpsia, diabetes, VDEN, VZIKV, sífilis e HIV).

Neste grupo foram observados 163 (23,7%) casos de Chikungunya. Deste total, 75 (46,0%) com infecção pelo VCHIK apresentaram desfechos adversos na gestação: 33 prematuros (26,0%), 23 abortos (13,8%) seis óbitos neonatais (3,6%), três óbitos fetais (1,8%), seis oligodramnias (3,7%) e quatro CIUR (2,5%) (Tabela 12).

Tabela 12. Desfechos adversos em gestantes sem comorbidades e sem outras infecções (HIV, sífilis, VDEN e VZIK), com infecção pelo VCHIK 2018-2019 - HEAPN.

<i>Desfechos adversos da gestação</i>	VCHIK Positivo (n=163)*	VCHIK Negativo (n=516)**	OR (IC 95%)
	N (%)	N (%)	
Prematuridade			
Sim	33 (26,0)	139 (35,5)	0,63 (0,40-0,99)
Não	94 (74,0)	253 (64,5)	1
Aborto			
Sim	23 (13,8)	83 (15,9)	0,84 (0,51-1,39)
Não	144 (86,2)	439 (84,1)	1
Óbito neonatal			
Sim	6 (3,6)	18 (3,4)	1,04 (0,40-2,67)
Não	161 (96,4)	504 (96,6)	1
Óbito fetal			
Sim	3 (1,8)	25 (4,8)	0,36 (0,10-1,22)
Não	164 (98,2)	497 (95,2)	1
Oligodramnia			
Sim	6 (3,7)	7 (1,4)	2,77 (0,92-8,39)
Não	157 (96,3)	509 (98,6)	1
CIUR			
Sim	4 (2,5)	9 (1,7)	1,41 (0,43-4,66)
Não	159 (97,5)	507 (98,3)	1

* quatro gemelares; **seis gemelares

7 DISCUSSÃO

Com incidência crescente, o município do Rio de Janeiro em 2018 registrou 9.545 casos de chikungunya e entre janeiro e novembro de 2019, 37.973 casos da doença, um aumento de 298% entre 2018 e 2019. Foi nesse cenário que realizamos esse estudo, o que explica o predomínio de Chikungunya (87,6%) entre as arboviroses investigadas (8,4%) Dengue e (4,0%) Zika. É importante ressaltar que o estudo de infecção de zika tem como desafio o diagnóstico sorológico da doença devido à reatividade imunológica cruzada entre ZIKV e DENV. Ainda não existe um teste diagnóstico ideal para ser utilizado em larga escala (LEE et al., 2017).

De 1338 gestantes incluídas no estudo, 37 gestantes não foram analisadas, por intercorrências com as amostras de sangue e urina coletadas. Das 1301 gestantes testadas para arboviroses, 302 (23,2%) foram diagnosticadas com chikungunya: 249 consideradas infecção durante a gestação e 53 anterior à gestação (IgG reagente sem história clínica de chikungunya). Metade das gestantes infectadas pelo VCHIK, 20 (83,3%) gestantes infectadas pelo VDEN, e sete (63,6%) pelo VZIK eram assintomáticas, corroborando com estudos anteriores (ALERA et al., 2016; ARGOLO et al., 2013; TAN et al., 2008; GORDON et al., 2013; DUFFY et al., 2009). Isso reforça a importância da investigação diagnóstica na rotina do pré-natal e no momento do parto como medida de prevenção de morbimortalidade materno-fetal.

Há relatos de que a circulação concomitante de vários arbovírus em muitos países com doenças endêmicas dificulta a diferenciação clínica entre dengue, zika e chikungunya, o que requer o uso e padronização de critérios mais sensíveis e específicos para definições de casos suspeitos, a fim de evitar erros de notificação e distorções na análise do comportamento dos arbovírus (BRAGA et al., 2017). No nosso estudo, porém, a frequência de infecção aguda pelo VDEN (1,9%) e pelo VZIK (0,8%) foi baixa, compatível com a reduzida circulação desses arbovirus no estado do Rio de Janeiro no período do estudo (BOLETIM EPIDEMIOLOGICO ARBOVIROSES Nº 001/2019), onde predominou quase que exclusivamente a transmissão do vírus Chikungunya durante a epidemia.

As gestantes sintomáticas com dengue (n=4/24) e zika (n=4/11) apresentaram manifestações clínicas inespecíficas, sem diferenças entre as não infectadas. No entanto, no grupo das sintomáticas infectadas pelo VCHIK, febre, artralgia e exantema estiveram associados à infecção pelo VCHIK, com razão de chance de 3,05 (2,25-4,14), 3,66 (2,58-5,19) e 4,27 (2,75-6,54), respectivamente, quando comparadas às não infectadas.

Considerando o cenário epidêmico, o diagnóstico clínico de chikungunya sugere, portanto, um alto valor preditivo positivo.

Estudos de soroprevalência em período de epidemia, descreveram infecção pelo VCHIK na gestação de 71,2% na Tailândia e 36,1% na África Ocidental (LAOPRASOPWATTANA et al., 2015; BACCI et al., 2015), superior à encontrada nos nossos resultados (22,0%). Essa diferença pode estar relacionada aos diferentes desenhos de estudo, critérios de inclusão e critérios de confirmação laboratorial. No nosso estudo a frequência de infecção pelo VCHIK correspondeu aos casos de infecção adquirida durante a gestação, no qual foram excluídas as gestantes com marcadores de infecção passada (IgG reagente sem história clínica de infecção pelo VCHIK na gestação (4,0%).

Entre os casos confirmados por chikungunya, 189 gestantes (76,8%) estavam no terceiro trimestre da gestação, 34 (13,8%) no segundo e 23 (9,4%) no primeiro trimestre da gestação, como demonstrado em outro estudo (TORRES et al., 2016). O predomínio de infecção no terceiro trimestre de gestação está possivelmente relacionado ao local e critério de seleção do estudo.

Observamos que 118/249 (46,5%) gestantes infectadas pelo VCHIK apresentaram desfechos desfavoráveis, frequência superior à encontrada na literatura (GUPTA, 2019; FRITEL, et al., 2010; TOURET et al., 2006; LENGLET et al., 2006; SENANAYAKE et al. 2009; GERARDIN, et al., 2014 ; RAMOS et al. 2018), possivelmente relacionado ao viés de amostragem da maternidade de alto risco no nosso trabalho, e também ao não acompanhamento pediátrico pós natal. A dificuldade de identificar associação entre as infecções e o desfecho gestacional pode ser explicada por viés de seleção, pelas características da população do estudo, pelas características de apresentação clínica das infecções, pelo delineamento do estudo.

A prematuridade foi a complicação mais frequente (31,7%) entre os desfechos adversos das gestantes infectadas pelo VCHIK, nesse e em outros estudos (RAMOS et al. 2018, NIGAM et al., 2016; TORRES et al., 2016; TOURET et al., 2006; SHRIVASTAVA, et al., 2011, RAMFUL et al., 2007). Os nossos resultados ampliam o espectro de possíveis manifestações da infecção pelo VCHIK na gestação como o sangramento vaginal, não relatado na literatura, e diagnosticado em 8,0% das gestantes infectadas pelo VCHIK, superior em relação às infectadas pelo VDEN (4,2%), nas quais essa manifestação já foi referida (ALVARENGA et al 2009; BAZUCO et al 2009).

No nosso estudo, 25 (9,9%) abortos, dez (3,90%) óbitos neonatais, sete (2,8%) óbitos fetais, sete (2,8%) oligodramnias e cinco (2,7%) CIUR ocorreram em gestantes infectadas pelo VCHIK. No entanto, a associação entre desfechos adversos e infecção pelo VCHIK não pode ser confirmada pela ausência de diferenças entre as proporções de infectadas e não infectadas (OR= 0,78 (0,59-1,03)). Esses resultados estão de acordo com a maioria dos estudos que advogam a favor da teoria, embora controversa, de que a ocorrência de desfechos adversos na gestação esteja relacionada ao momento da infecção pelo VCHIK no parto (periparto) e não antes, via transplacentária; e que a placenta atuaria como barreira à passagem do vírus ao feto (COUDERC et al. 2008; FRITEL et al. 2010; PLATT et al. 2018; PEREIRA, 2018). Os raros relatos de aborto relacionado ao VCHIK em estudos anteriores demonstrando o vírus no SNC do feto e em restos placentários (TOURET et al., 2006; FRITEL, 2010) seriam, portanto, ocasionais e ocorreriam por alguma quebra de barreira placentária, em algum momento em que ela não estaria muito bem formada (SENANAYAKE et al., 2009 ; GERARDIN et al., 2014; TORRES et al., 2016).

Nas infecções pelos VDEN e VZIK também foram encontrados desfechos adversos que não foram associados às infecções por esses arbovírus, apesar das evidências contrárias da literatura (PAIXÃO, 2016; MAROUN, 2008; KARIYAWASAM, 2010; CHARLIER et al., 2017; CAUCHEMEZ et al., 2016; BRASIL et al., 2016b; KLEBER DE OLIVEIRA et al., 2016). Essa diferença entre os nossos dados e os conhecimentos já consolidados da literatura, atribuímos ao reduzido número de infecções entre as nossas gestantes. Das 24 gestantes infectadas pelo VDEN encontramos oito (40,0%) prematuros; três (12,5%) abortos; um (4,2%) óbito fetal, um (4,2%) óbito neonatal; entre as 11 infectadas pelo VZIK: dois (18,2%) abortos e um (9,1%) óbito fetal.

Por se tratar de uma maternidade de alto risco, as gestantes incluídas no estudo podem ter apresentado mais complicações do que se tivessem sido incluídas em uma maternidade comum, o que incorreria num viés de amostragem, gravidade, dificultando a observação de diferenças entre os grupos. Ainda assim foi possível analisar as gestantes infectadas com chikungunya com e sem comorbidades, entre as quais também não foram encontradas diferenças na proporção de desfechos adversos entre gestantes infectadas e não infectadas.

Mais da metade das gestantes (58,8%) cursaram apenas quatro a oito anos de estudo, ou seja, tinham menos tempo de educação formal, levando a diferentes graus de exclusão social e econômica. Proporção semelhante (58,9%) compareceu a menos de seis consultas de pré-natal, indicador também de maior vulnerabilidade dessa população a riscos inerentes da

gestação e de comprometimento do desenvolvimento fetal (Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher-MS, 2009). A alta frequência de desfechos adversos distribuída entre as gestantes infectadas e não infectadas pelos arbovírus aponta para a necessidade de reforço da importância de políticas públicas que garantam uma maior adesão ao pré-natal.

Um dos pontos fortes do estudo é a magnitude da investigação clínica realizada pelo número de gestantes incluídas (n=1301). O elevado número de testes laboratoriais efetuados (1301 testes moleculares (RT-PCR) para VCHIK; 1278 sorologia (IgM) e 997 (IgG); 1284 (RT-PCR) para VZIK e 1114 IgM; 1283 (RT-PCR) para VDEN e 195 IgM) foram importantes para o fortalecimento das ações de vigilância, relevantes para o monitoramento clínico neonatal, cuja manifestação tardia da infecção pelo VCHIK pode levar ao aumento da morbi-letalidade neonatal e a sequelas neurológicas dos bebês (GERARDIN, et al., 2014; KARTHIGA, et al., 2016; BANDEIRA et al. 2016, LYRA et al., 2016; ROBILLARD, et al. 2006).

O estudo teve algumas limitações: o tempo decorrido entre os primeiros sinais de abortamento e a realização do exame para Chikungunya foi de aproximadamente um mês, dificultando a detecção do vírus nas amostras de sangue ou urina das gestantes com diagnóstico de aborto. Esta prática clínica pode ter reduzido a chance de detecção do vírus pelo exame molecular subestimando o diagnóstico de infecção pelo VCHIK em abortos nessas gestantes; Uma única abordagem sorológica das gestantes não permitiu a análise das soroconversões (IgG), levando-nos a subestimar o número de infecções assintomáticas adquiridas durante a gestação, quando PCR e IgM negativos. A possibilidade de introdução desse viés de classificação comprometeria também a análise da associação entre os desfechos adversos e a infecção pelo VCHIK durante a gestação.

8 OUTRAS CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

O estudo teve a colaboração do Núcleo de Vigilância Hospitalar (NVH) e contribuiu com a criação do fluxo de arboviroses na maternidade com adesão da equipe multiprofissional, levando ao aumento do número de casos investigados e redução da subnotificação (ANEXO C).

Apesar do escopo do estudo não se estender aos recém-nascidos (RN), uma contribuição pertinente foi a oferta de acompanhamento desses RN de mães infectadas pelo Serviço de Neonatologia e Pediatria do Hospital Universitário Gafrée-Guinle e IFF/Fiocruz, onde está ocorrendo o seguimento dos bebês expostos ao VCHIK na gestação.

9 CONCLUSÕES

A frequência de infecção aguda pelo VDEN e pelo VZIK foi baixa, compatível com a reduzida circulação desses arbovírus no estado do Rio de Janeiro no período do estudo, onde predominou quase que exclusivamente a transmissão do vírus Chikungunya durante a epidemia.

A maioria das gestantes infectadas pelo VDEN e VZIK eram assintomáticas e não houve diferença na frequência dos sintomas entre infectadas e não infectadas. Isso mostra a importância dos testes laboratoriais na vigilância de dengue e zika. A proporção de gestantes assintomáticas e sintomáticas no grupo de gestantes infectadas pelo VCHIK foi semelhante.

Os desfechos adversos da gestação não estão associados às infecções pelo VDEN, VZIK e VCHIK.

A associação entre desfechos adversos e a infecção pelo VCHIK não pode ser confirmada pela ausência de diferenças entre as proporções de infectadas e não infectadas. Esses resultados advogam que a ocorrência de desfechos adversos na gestação esteja relacionada ao momento da infecção pelo VCHIK no parto (periparto) e não antes, via transplacentária.

Deve-se considerar na atenção primária e nas maternidades do Brasil os testes diagnósticos para as arboviroses para uma abordagem clínica adequada dos casos positivos e o monitoramento clínico neonatal, cuja manifestação tardia da infecção pelo VCHIK pode levar ao aumento da morbi-letalidade neonatal e a sequelas neurológicas. Nesse contexto, este estudo contribui para o conhecimento de como a infecção por arbovírus afeta o desfecho da gestação e é em função deste contexto que a validade externa do estudo pode ser defendida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, I.; JUMAA, A. M.; ELBASHIR, H. M. et al. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. **Virol J.**, [s.l.] v. 7, p. 153, 2010.
- ALVARENGA, C. F.; SILAMI, V. G.; BRASIL, P. et al. Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. **Am J Infect Dis.**, [s.l.], v. 5, n. 4, p. 298-303, 2009.
- ARAÚJO, T. V. B.; XIMENES, R. A. A.; MIRANDA-FILHO, D. B. et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan 4]. **Lancet Infect Dis.**, United States, v.18, n. 3, p. 328-336, 2018.
- ARGOLO, A. F.; FÉRES, V.C.; SILVEIRA, L. A. et al. Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. **BMC Infect Dis.**, [s.l.], v. 13, n. 254, p. 1-7, 2013.
- AYU, S. M.; LAI, L. R.; CHAN, Y. F. et al. Seroprevalence Survey of Chikungunya Vírus in Bagan Panchor, Malaysia. **Am. J. Trop. MedHyg.**, Baltimore, v.83, n.6, p. 245-248, 2010.
- BACCI A, MARCHI S, FIEVET N, et al. High seroprevalence of chikungunya virus antibodies among pregnant women living in an urban area in Benin, West Africa. **Am J Trop Med Hyg.** v.92, n.6, p.1133-1136, 2015.
- BANDEIRA, A. C.; CAMPOS, G. S.; SARDI, S. I, et al. Neonatal encephalitis due to Chikungunya vertical transmission: First report in Brazil. **IDCases**, v. 5, p. 57-59, 2016
- BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: Situação Epidemiológica e Contribuições para uma Agenda de Pesquisa. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 22, n. 64, p.53-72, dec. 2008. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10348>>. Acesso em: 11 nov. 2017.
- BASURKO, C.; CARLES, G.; YOUSSEF, M. et al. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. **Eur J ObstetGynecolReprod Biol.** Ireland, v. 147, n. 1, p.29-32, 2009.
- BRAGA, C.; ALBUQUERQUE, M. F. P.; CORDEIRO, M. T. et al. Prospective Birth Cohort In A Hyperendemic Dengue Area In Northeast Brazil: Methods And Preliminary Results. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.32, c.1, 2016.
- BRAGA, J. U.; BRESSAN, C.; DALVI, A. P. R. et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PLoS ONE.** United States, v. 12, n. 6, p. 1-14, 2017.
- BRASIL, P.; CALVET, G. A.; SIQUEIRA, A. M.; WAKIMOTO, M. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. **PLoS Negl Trop Dis**, San Francisco, c.10, n.4, p.1-13, 2016a.

BRASIL, P.; PEREIRA, J. P.; JR.; MOREIRA, M. E. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med**. United States, v. 375, n.24, p. 2321-34, 2016b.

BRASIL, P.; SEQUEIRA, P. C.; FREITAS, A. D. et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection. **The Lancet**, United States, v. 387, n. 10026, p. 1482, 2016c.

BRIGHTON, S. W.; PROZESKY, O. W.; DE LA HARPE, A. L. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. **S Afr Med J**. South Africa, v. 63, n. 9, p. 313-315, 1983.

BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. Uberaba, v. 49, n. 5, p.537-543, 2016.

BROOKS, J. B. B.; RUIZ, C. A. C.; FRAGOSO, Y. D. Acute illness with neurological findings caused by coinfection of dengue and chikungunya viruses in a Brazilian patient. **Journal of Infection and Public Health**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 359-360, 2017.

BROOKS, R. B.; CARLOS, M. P.; MYERS, R. A. et al. Likely Sexual Transmission of Zika Virus from a Man with no Symptoms of Infection — Maryland, 2016. **Mmwr. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 65, n. 34, p. 915-916, 2016.

BURT, F. J.; CHEN, W.; MINER, J. J. et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **Lancet Infect Dis**, United States, v. 17, n. 4, p. 107-117, 2017.

BUTANTAN. Nota de Esclarecimento Vacina contra Dengue. Disponível em: <http://www.butantan.gov.br/noticias/nota-de-esclarecimento---vacina-contradengue>. Acesso em: 30 de agosto de 2020.

CAGLIOTI ,C.; LALLE, E.; CASTILLETI, C. et al. Chikungunya Virus Infection: An Overview. **New Microbiol**, Italy, Jul; 36(3):211-27, 2013.

CALVET, G.; AGUIAR, R. S.; MELO, A. S. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**. United States, v. 16, n. 6, p. 653-660, 2016a.

CALVET, G.; FILIPPIS, A.; MENDONÇA, M. et al. First Detection of Autochthonous Zika Virus Transmission In A HIV-Infected Patient In Rio De Janeiro, Brazil. **journal of Clinical Virology**, Netherlands, v. 74, p.1–3, 2016b.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARD, S. I. ZikaVirusOutbreak, Bahia, Brasil. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 21, n.10, p. 1885-86, 2015.

CARLES, G.; PUFFER, H.; TALARMIN, A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. **Clin Infect Dis**. [s.l.], v. 28, p. 637-40, 1999.

CARLES, G.; TALARMIN, A.; PENEAU, C. et al. Dengue fever and pregnancy: a study of 38 cases in french Guyana. **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, Paris, v. 29, p. 758-62, 2000.

CAROD-ARTAL, F. J.; WICHMANN, O.; FARRAR, J. et al. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurology*, [S.l.], v. 12, n. 9, p. 906-919, 2013.

CAUCHEMEZ, S.; BESNARD, M.; BOMPARD, P., et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*. n.387, v.10033, p. 2125-2132, 2016.

CAVALCANTI, L. P.G.; FREITAS, A. R. R.; BRASIL, P. et al. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 112, n. 8, p. 583-585, 2017.

CDC. **Chikungunya Virus 2018.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/chikungunya/index.html>. Acesso em: 05 jan.2020.

CDC. **Dengue.** Disponível em: <http://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>. acesso em: 15 de fev. 2019.

CDC. **National Notifiable Diseases Surveillance System. Arboviral Diseases, Neuroinvasive and Non- neuroinvasive 2015 Case Definition. 2015.** Disponível em: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/arboviral-diseases-neuroinvasive-and-non-neuroinvasive/case-definition/2015/>. Acesso em: 10 jan. 2020.

CDC. **TESTING GUIDANCE.** Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/healthcare-providers/testing/testing-guidance.html>. Acesso em: 20 mar, 2020.

CDC. **Zika vírus.** Disponível em: https://www.cdc.gov/zika/healtheffects/birth_defects.html. Acesso em: 15 agost. 2019.

CERBINO NETO, J., et al. Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, v. 22, n. 7, p. 1318-1320, July 2016.

CHARLIER, C.; BEAUDOIN, M. C.; COUDERC, T. et al. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *The Lancet Child & Adolescent Health*, England, v. 1, n. 2, p. 134-146, 2017.

CHOUIN-CARNEIRO, T.; VEGA-RUA, A.; VAZEILLE, M. et al. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika Virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, United States, v. 10, n. 3, 2016.

CLETON, N.; KOOPMANS, M.; REIMERINK, J. et al. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. *J Clin Virol*. Netherlands, v.55, n.3, p.191-203, 2012.

CNES - **Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde.** Disponível em: <http://cnes.saude.gov.br/pages/estabelecimentos/ficha/identificacao/3301702290227>. Acesso em: 24 set. 2017.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.; NEWMAN-LINDSAY, S. CHOW, C. et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, United States, v. 12, n. 6, p.1-20, 2018.

COSTELLO, A.; DUA, T.; DURAN, P. et al. Defining The Syndrome Associated With Congenital Zika Virus Infection. **Bull World Health Organ**, Geneva, v. 94, p. 405, 2016.

COUDERC, T.; CHRETIEN, F.; SCHILTE, C. et al. A mouse model for chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. **PLoS Pathog**, United States, 2008; 4: e29.

DATASUS. Cadernos de Informações de saúde Rio de Janeiro. Disponível em: [Http://Tabnet.Datasus.Gov.Br/Tabdata/Cadernos/Rj.Htm](http://Tabnet.Datasus.Gov.Br/Tabdata/Cadernos/Rj.Htm). Acesso em: 15 set. 2017.

DEUBEL, V.; NOGUEIRA, R. M. R.; DROUET, M. T. et al. Direct sequencing of genomic cDNA fragment amplified by the polymerase chain reaction for molecular epidemiology of dengue 2 viruses. **Arch Virol.**, Austria, v. 129, n. (1-4) p. 197-210, 1993.

DIALLO, M.; THONNON, J.; TRAORE-LAMIZANA, M. et al. Vectors of chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** United States, v. 60, n. 2, p.281–286, 1999.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 46, n. 5, p. 509–520, set. 1952.

D'ORTENZIO, E.; MATHERON, S.; DE LAMBALLERIE, X. et al. Evidence of sexual transmission of vírus Zika. **N Engl J Med.**, United States, v. 374, n. 22, p. 2195-2198, 2016.

DUFFY, M. R.; CHEN, T. H; HANCOCK, W. T. et al. Zika Virus Outbreak On Yap Island, Federated States Of Micronesia. **N Engl J Med.**, United States, v.360, n.24, p.2536-43, 2009.

ECONOMOPOULOU, A.; DOMINGUEZ, M.; HELYNCK, B. et al. Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiol Infect.**, [s.l.], v. 137, n. 4, p. 534-541, 2009a.

ECONOMOPOULOU, M.; NIETO, A. J.; LOAIZA-OSORIO, S. et al. Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. **Emerging Infect Diseases**, [s.l.], v. 23, n. 11, p. 1777-1783, 2017b.

ESCOBAR, M.; NIETO, A.J.; LOAIZA-OSORIO, S. et al. Pregnant Women Hospitalized With Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. **Emerg Infect Dis.**, [s.l.], v. 23, n. 11, 2017.

ESPINAL, M. A; ANDRUS, J. K; JAUREGUI B. et al. Emerging and Reemerging Aedes-Transmitted Arbovirus Infections in the Region of the Americas: Implications for Health Policy. **Am J Public Health**, United States, v. 109, n. 3, p. 387-392, 2019.

FARRELL, D.F.; LUPONE, C. D.; KENNESON, A. et al. Case Report: An Acute Chikungunya Infection and a Recent Secondary Dengue Infection in a Peripartum Case in Ecuador. **Am J Trop Med Hyg**, [s.l.], v. 98, n. 3, p. 838-840, 7 mar 2018.

FIGUEIREDO, L.T.M. The Brazilian Flaviviruses. **Microbes Infect**, São Paulo, v. 2, n.13, p.1643-9, 2000.

FRANÇA, G. V. A.; PEDI, V.D.; GARCIA, M. H. O. et al. 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**, [s.l.], v. 27, n. 2, jun. 2018.

FRITEL, X.; ROLLOT, Ó.; GERARDIN, P. et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. **Emerg Infect Dis**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 418-25, 2010.

GALÁN-HUERTA, K. A.; RIVAS-ESTILLA, A. M.; FERNÁNDEZ-SALAS, I. et al. Chikungunya vírus: A general overview. **Medicina Universitaria**, [s.l.], v. 17, n. 68, p. 175-183, 2015.

GERARDIN, P.; BARAU, G.; MICHAULT, A. et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Reunion. *Plos Medicine*, United States, v. 5, n.3, p. e60, 2008.

GONZÁLEZ, E. G.; OLAZARÁN, S. M.; CAMPOS, R. R. et al. Rapid spread of an ongoing outbreak of Zika virus disease in pregnant women in a Mexican hospital. **The Braz Jour of infect diseases**, Salvador, v.21, n.5, p.554–556, 2017.

GUBLER, D. J. Human arbovirus infections worldwide. **Ann N Y Acad Sci**. v. 951, p. 13-24, 2001.

GULLAND, A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. **BMJ**, England, n.352, p.1, 2016.

GUPTA, S.; GUPTA, N. Short-term pregnancy outcomes in patients chikungunya infection: An observational study. **J Family Med Prim Care**, [s.l.], v. 8, n.3, p. 985-987, 2018.

HADDOW, A. D.; SCHUH, A. J.; YASUDA, C. Y. et al. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, United States, v. 6, n. 2, p. e1477, 2012.

HARROWER, J.; KIEDRZYNSKI, T.; BAKER, S. et al. Sexual transmission of Zika virus and persistence in semen, New Zealand, 2016. **Emerg Infect Dis.**, [s.l.], v.22, n. 10, p. 1855-1857, 2016.

HAUSER, AMATO. In Harrison's TM Principles of Internal Medicine, 19th edition, McGraw -Hill, 2015.

HILL, S. L.; RUSSELL, K.; HENNESSEY, M. et al. Transmission of vírus Zika through sexual contact with travellers to areas of ongoing transmission — continental United States, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, [s.l.], v. 65, n. 8 p. 215-216, 2016.

HORSTICK, O.; MARTINEZ, E.; GUZMAN, M. G. et al. WHO Dengue Case Classification. **Journal List Pathog Glob Health**, [s.l.], v. 109, c. 1, p.19-25, 2015.

IBGE. **Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Estimativas da População Residente.** Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=330170&search=rio-de-janeiro|duque-de-caxias>. Acesso em: 15 set. 2017.

INSC. **Boletim epidemiológico 2016.** Disponível em: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2039.pdf>. Acesso em: 12 de fev. 2020.

INTERGROWTH-21ST. **Sobre Intergrowth-21st. c 2009-2016.** Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/>. Acesso em: 19 nov. 2018.

ISMAIL, N. A.; KAMPAN, N.; MAHDY, Z. A. et al. Dengue in pregnancy. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 681-3, 2006.

JAENISCH, T.; ROSENBERGER, K. D.; CARLOS BRITO, C. et al. Risk Of Microcephaly After Zika Virus Infection In Brazil, 2015 to 2016. **Journal List Bull World Health Organ**, Thailand, v.95, c.3, p.191-98, 2017.

JAVELLE, E.; TIONG, T. H.; LEPARC-GOFFART, I. et al. Inflammation of the external ear in acute chikungunya infection: experience from the outbreak in johor bahru, malaysia: Experience from the outbreak in Johor Bahru, Malaysia, 2008. **Journal of Clinical Virology**, [s.l.], v. 59, n. 4, p. 270-273, 2014.

JOUANNIC, J.; FRISZER, S.; LEPARC-GOFFART I. et al. Zika virus infection in French Polynesia. **Lancet**, England, v. 387, n. 10023, p. 1051–1052, 2016.

KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. **J Infect Dev Ctries**, Italy, v. 4, n. 11, p. 767-75, 2010.

KARTHIGA, V.; KOMMU, P. P. K & KRISHNAN, L. Perinatal Chikungunya in twins. **J Pediatr Neurosci.**, v. 11, n.3, p. 223-4, 2016.

KIKUTI, M.; TAURO, L. B.; MOREIRA, P. S. S. et al. Diagnostic performance of commercial IgM and IgG enzyme-linked immunoassays (ELISAs) for diagnosis of Zika virus infection. **Virol J.**v. 15, n.1, p. 2-7, 2018.

KLEBER DE OLIVEIRA, W.; CORTEZ-ESCALANTE, J.; DE OLIVEIRA, W.T., et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** v.65, n.9, p.242-247, 2016.

LABEAUD, A. D.; BANDA, T.; BRICHARD, J. et al. High Rates of O`Nyong Nyong and Chikungunya Virus Transmission in Coastal Kenya. **PLoS Negl Trop Dis.**, United States, v. 9, n. 2, p. e0003674, 2015.

LANCIOTTI, R. S.; KOSOY, O. L.; LAVEN, J. J. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis.**, United States, v. 14, n. 8, p. 1232–9, 2008.

LAOPRASOPWATTANA, K.; SUNTHARASAJ, T.; PETMANEE, P. et al. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal fetal transmission, southern thailand, 2009-2010. **Epidemiology and Infection**, [s.l.], v. 144, n. 2, p. 381-388, 2015.

LEE, A. J.; BHATTACHARYA, R.; SCHEUERMANN, R. H., et al. Identification of diagnostic peptide regions that distinguish Zika virus from related mosquito-borne Flaviviruses. **PLoS One**. v. 12:e0178199, 2017.

LENGLET, Y.; BARAU, G.; ROBILLARD, P. Y. et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-foetale [Chikungunya infection in pregnancy: Evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient. Survey of the Reunion Island outbreak]. **J Gynecol Obstet Biol Reprod.**, Paris, v. 35, n.6, p. 578-583, 2006.

LEÓN, R. R.; MUÑOZ, M. R.; SOLER, E. et al. Dengue durante el embarazo. Comunicación de casos. **Ginecol Obstet Méx**, [s.l.], v. 75, n. 11, p. 687-90, 2007.

LEPARC-GOFFART, I.; NOUGAIREDE, A.; CASSADOU, S. et al. Chikungunya in the Americas. *Lancet*, England, v. 383, n. 9916, p. 383:514, 2014.

LOPES, N; NOZAWA, C; LINHARES, R.E.C. Características Gerais e Epidemiologia dos Arbovírus Emergentes no Brasil. **Rev Pan-AmazSaude**, Ananindeua, v. 5, n. 3, p.55-64, 2014.

LOURENCO-DE-OLIVEIRA, Ricardo. Rio de Janeiro against *Aedes aegypti*: yellow fever in 1908 and DENGUE in 2008 - Editorial. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 103, n. 7, p. 627-628, 2008.

LYRA, P. P. R.; CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, I. D., et al. Congenital Chikungunya vírus infection after an outbreak in Salvador, Bahia, Brazil. **Am J Perinat Rep** 2016 Jv. 6, n.3, p. e299-e300, 2016.

MALHOTRA, N.; CHANANA, C.; KUMAR, S. Dengue infection in pregnancy. **Int J Gynecol Obstet.**, United States, v. 94, n. 2, p. 131-2, 2006.

MARINHO, F.; ARAÚJO, V. E. M.; PORTO, D. L. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 701–712, 2016.

MAROUN SLC, MARLIERE RCC, BARCELLUS RC., et al. Case Report: Vertical Dengue Infection. **J Pediatr**. Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008.

MEANEY-DELMAN, D.; RASMUSSEN, S. A.; STAPLES, J. et al. Zika Virus And Pregnancy. What Obstetric Health Care Providers Need To Know. **ObstetGynecol**, United States, v. 127, n. 4, p. 642-48, 2016.

MEDINA, M. T.; MEDINA-MONTOYA, M. New spectrum of the neurologic consequences of Zika. **Journal of the neurological sciences**, [s.l.], v. 383, p. 214-15, 2017.

MELO, A. S.; AGUIAR, R. S.; AMORIM, M. M. et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurol.**, United States, v. 73, n. 12, p. 1407–1416, 2016.

MIAGOSTOVICH, M. P.; NOGUEIRA, R. M. R. Molecular characterization of dengue virus: studies of Brazilian strains. In: Williams CR, ed. Focus on genome research. **New York: Nova Science Publishers**, p. 81131, 2004b.

MIAGOSTOVICH, M. P.; SANTOS, F. B.; DE SIMONE, T. S. et al. Molecular characterization of dengue viruses type 3 isolated in the state of Rio de Janeiro. **Braz J Med Res.**, v. 35, n. 1, p. 14, 2000c.

MIAGOSTOVICH, M. P.; SANTOS, F. B.; FURNIAN, T. M. et al. Complete genetic characterization of a Brazilian dengue virus type 3 strain isolated from a fatal outcome. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 101, n. 3, p. 30713, 2006d.

MIAGOSTOVICH, M.P.; NOGUEIRA, R. M. R.; SCHATZMAYR, H. G. et al. Molecular epidemiology of DENV-2 in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 93, n. 5, p. 6256, 1998a.

MLAKAR, J.; KORVA, M.; TUL. N. et al. Zika virus associated with microcephaly. **N Engl J Med**, United States, v. 374, n. 10, p. 951–958, 2016.

MOGHADAM, S. R. J; BAYRAMI, S; JAMALI, M. S. et al. Zika virus: A review of literature. **Asian Pac J Trop Biomed.**, [s.l.], v.6, c.12, p. 989-994, 2016.

MONTENEGRO, C. A. B.; MELO, A. S.; PENSO, F. C. et al. Malária/Dengue/Zika. In: MONTENEGRO, C. A. B.; REZENDE FILHO, J. **Rezende obstetrícia** - 13ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 69, p. 682-96.

MS. Boletim Epidemiológico. Secretaria de vigilância em saúde/Ministério da Saúde. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, Chikungunya e Zika)**, Vol. 51, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/User/Documents/Boletim-epidemiologico-SVS-13.pdf. Acesso em: 10 jan. 2019.

MS. **Chikungunya: Manejo Clínico**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/31/chikungunya_manejo_clinico_2017.pdf. Acesso em: 29 set. 2018.

MS. Combate ao Aedes Aegypti: Prevenção e Controle da Dengue, Chikungunya e Zika - 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/informes-de-arboviroses>. Acesso em: 10 fev. 2020.

MS. Dengue: Diagnóstico e Manejo Clínico: Adulto e Criança / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4.ed., 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_manejo_adulto_crianca__4ed_2011.pdf. Acesso em: 28 set. 2018.

MS. Humaniza SUS: documento base para gestores e trabalhadores do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Núcleo Técnico da Política Nacional de Humanização. 3. ed., Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_base.pdf. Acesso em: 20 set. 2017.

MS. Informe Epidemiológico n.º. 01/2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/24/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico---SE-46---24nov2015.pdf>. Acesso em: 17 Jul. 2017.

MS. Manual de acolhimento e classificação de risco em obstetrícia / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2014. Disponível em: <http://www.redehumanizaus.net/sites/default/files/manual-de-acr-em-obstetricia-versao-26-de-maio-4-.pdf>. Acesso em 10 set. 2017.

MS. Nota Informativa no 01/2015 – COES Microcefalias, de 17 de novembro de 2015. Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. Brasília, 2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/18/microcefalia-nota-informativa-17nov2015-c.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2019.

MS. 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 Infeciosas Dentro da Capacidade Operacional do SUS. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/orientacoes_emergencia_gestacao_infancia_zika.pdf >. Acesso em: 08 nov. 2017.

MS. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. 1 ed. Brasília, DF [s.n].

MS. Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia relacionada à Infecção pelo Vírus ZIKA. 1. ed. Brasília, DF, 2015. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/00000000zika/MicrocefaliaProtocolodevigilanciaeespostaversao_1_09dez20158h.pdf. Acesso em: 24 set. 2019.

MS. Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da

Saúde, 2015. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/ppgcol/wp-content/uploads/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>. Acesso em: 12 out. 2018.

MS. SAS. **Gestação de Alto Risco** – 5 ed. Brasília, DF. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf. Acesso em: 24 fev. 2019.

MS. Secretaria de Vigilância em saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Epidemiologia, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>.

MS. SEV. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika**. Boletim epidemiológico. Volume 48 N° 29, 2017, Disponível em: <http://portal.saude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/boletim-epidemiologico>. Acesso em: nov. 2017.

MS. SVS. **Boletim Epidemiológico de Sífilis**. Número Especial - Out. 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/30/Boletim-S--filis-2019-internet.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

MS. SVS. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. – Brasília, DF: Ministério da saúde, 2016

MS; SVS. **Boletim Epidemiológico Arboviroses nº 002**, 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-02-1-.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2020.

MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 215, n. 2, p. S89–S95, 2017.

MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMEAU, V.-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 20, n. 10, p. O595–O596, 2014.

NASCIMENTO, L. B.; SIQUEIRA, C. M.; COELHO, G. E. et al. Dengue em Gestantes: Caracterização dos Casos no Brasil, 2007-2015. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 26, n. 3, p. 433-442, 2017.

NIGAM, A.; SHARMA, S.; JAIN, A. et al. Vertical Transmission of Chikungunya Manifesting as Foetal Pericardial Effusion. **J Assoc Physicians India**, [s.l.], v. 64, n. 12, p. 76-79, 2016.

NOGUEIRA, R. M. R.; ARAÚJO, J. M. G.; SCHATZMAYR, H. G. et al. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 358-363, 2007.

NUNES, M. R. T.; FARIA, N. R.; VASCONCELOS, J. M. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Med.**, [s.l.], v.13, n. 102, p. 1-10, 2015.

ODUYEBO, T.; IGBINOSA, I.; PETERSEN, E. E. Update: Interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure – United States, July 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, [s.l.], v. 65, p. 739–744, 2016.

OLIVEIRA, D. B.; ALMEIDA, F. J.; DURIGON, E. L. et al. Prolonged shedding of Zika virus associated with congenital infection. **N Engl J Med.**, United States, v. 375, n. 12, p. 1202–1204, 2016.

OLIVEIRA, M. A. S.; MALINGER, G.; XIMENES, R. et al., Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol.**, England, v. 47, n. 1, p. 6–7, 2016.

OMS. **Chikungunya.** Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>. Acesso em: 10 fev. 2020.

OMS. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition,** 2009. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Documents/dengue-diagnosis.pdf>. Acesso em: 16 jan. 2019.

OMS. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control.** New ed ed. Geneva: TDR: World Health Organization, 2009.

OMS. **Global Strategy For Dengue Prevention And Control 2012-2020.** Geneva, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>. Acesso em: 24 out. 2018.

OMS. **Guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary,** 2016. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/WHO_ZIKV_MOC_16.1_por%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/WHO_ZIKV_MOC_16.1_por%20(1).pdf). Acesso em: 11 fev. 2020.

OMS. **Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever, World Health Organization, Geneva, 2008.** Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/guidline%20chik.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2020.

OMS. **Information For Travellers Visiting Zika Affected Countries.** Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/en/>. Acesso em: 04 abr. 2018.

OMS. **Pregnancy management in the context of Zika virus,** 2016. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/pregnancy-management/en/>. Acesso em: 16 jan. 2018.

OMS. **Statement on the First Meeting of the International Health Regulations (IHR 2005). Emergency Committee on Zika Virus and Observed Increase in Neurological Disorders and Neonatal Malformations, 2016.** Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika](https://www.who.int/en/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika)

virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations. Acesso em: 12 fev. 2019.

OMS. **Zika virus infection - Disease Outbreak News**, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/csr/don/15-april-2016-zika-chile/en/>. Acesso em: 16 fev. 2019.

OMS. **Zika virus, microcephaly and Guillain-Barré syndrome**, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205505/1/zikasitrep_21Apr2016_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 21 set. 2018.

OPAS. **Doenças transmissíveis e análise de situação de saúde**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5879:organizacao-mundial-da-saude-publica-novas-estimativas-sobre-sifilis-congenita&Itemid=812. Acesso em: 10 fev. 2020.

OPAS. **Epidemiological Alert Neurological Syndrome, Congenital Malformations, And Zika Virus Infection. Implications for public health in the Americas 1 December. 2015**. Disponível em: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/2015-dec-1-cha-epi-alert-zika-neuro-syndrome%2520%282%29.pdf>. Acesso em: 10 out. 2017.

OPAS. **Number of reported cases of CHIK fever in in the Americas, by Country or Territory 2013-2014, and 2015**. Disponível em; file:///C:/Users/User/Documents/2017-dec-22-phe-CHIKV-cases-ew-51.pdf. Acesso em: 20 dez. 2019.

OPAS. **Preparedness and Response for Chikungunya Virus: Introduction in the Americas**, 2011. Disponível em: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3545:2010-preparedness-response-chikungunya-virus-introduction-americas&Itemid=39837&lang=en. Acesso em: 20 jan. 2020.

OPAS. **Tool for the diagnosis and care of patients with suspected arboviral diseases**, 2017. Disponível em: file:///C:/Users/User/Documents/9789275119365_eng.pdf. Acesso em: 13 nov. 2019.

OPAS. **Vigilancia de virus Zika (VZIK) en las Américas: Recomendaciones provisionales para la detección y diagnóstico por laboratorio**, 2015. Disponível em: file:///C:/Users/User/Documents/2015-cha-deteccion-algoritmo-zikv.pdf. Acesso em: 15 dez. 2019.

ORTIZ-MESINA, J. J.; CABALLERO-HOYOS, J. R.; TRUJILLO, X. et al. Complicaciones obstétricas del dengue y la chikungunya en la paciente embarazada: estudio de casos y controles. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc.**, [s.l.], v. 57, n. 3, p. 162-169, 2019.

PAIXÃO, E.S.; TEIXEIRA, M.; COSTA, M. N. et al. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis.** v.6, n.7, p.857-865, 2016.

PAIXÃO, E.S.; TEIXEIRA, M.; COSTA, M. N. et al. Symptomatic Dengue during Pregnancy and Congenital Neurologic Malformations. **Emerging Infectious Diseases**. v.24, n. 9, p.1748-1750, 2018.

PEREIRA L. Congenital Viral Infection: Traversing the Uterine-Placental Interface. **Annu Rev Virol**. v.29, n. 5, p. 273-29, 2018.

PEYREFITTE, C. N.; BESSAUD, M.; PASTORINO, B. A. et al. Circulation of chikungunya virus in Gabon, 2006–2007. **J. Med. Virol**. United States, v. 80, n.3, p. 430–433, 2008.

PLATT, D. J.; SMITH, A. M.; ARORA, N. et al. Flavivírus neurotrópicos relacionados ao vírus Zika infectar explantes placentários humanos e causar morte fetal em ratos. **Sci Transl Med**. v.10, v. 426, p.1-10, 2018.

POULIOT, S. H.; XIONG, X.; HARVILLE, E. et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. **Obstet Gynecol Surv.**, United States, v. 65, n. 2, p. 107-18, 2010.

PRECIOSO, A. R.; PALACIOS, R.; THOMÉ, B. et al. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. **Vaccine**. v.33, n.50, p. 7121-7125, 2015.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. et al. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, England, v. 104, n. 2, p. 89-96, 2010.

RAMFUL, D.; CARBONNIER, M.; PASQUET, M. et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. **Pediatr Infect Dis J.**, United States, v. 26, n. 9, p. 811-815, 2007.

RAMOS, R.; VIANA, R.; BRAINER-LIMA, A. et al. Perinatal Chikungunya Virus-Associated Encephalitis Leading to Postnatal Onset Microcephaly and Optic Atrophy. **Pediatr Infect Dis J.**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 94-95, 2018.

RENAULT, P.; SOLET, J. L.; SISSOKO, D. et al. A major epidemic of Chikungunyavirus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. **Am J Trop Med Hyg**, [s.l.], v. 77, n. 4, p. 727-31, 2007.

RESTREPO, B. N.; ISAZA, D. M.; SALAZAR, C. L. et al. Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. **Biomédica**, Bogotá, v. 23, n. 4, p.416-23, 2003.

RIBEIRO, CHRISTIANE FERNANDES et al. Dengue During Pregnancy: Association With Low Birth Weight And Prematurity. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, São Paulo, v. 58, n. 8, p. 1-3, 2016.

RICO-HESSE, R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses type 1 and 2 in nature. **Virology**, [s.l.], v. 174, n.2, p. 479-493, 1990.

ROBILLARD, P.; BOUMAHNI, B.; GERARDIN, P.; MICHAULT, A. et al. Vertical Maternal Fetal Transmission of the Chikungunya Virus. Ten cases among 84 pregnant women. **Presse Med**, Paris, n.35, p. 1-4, 2006.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika territory, in 1952-53. **Trop Med Hyg.**, [s.l.], v. 49, n.1, p. 28-57, 1955.

RODRIGUES, C. S.; GUIMARÃES M. D. C. Syphilis positivity in puerperal women: still a challenge in Brazil. **Rev Panam Salud Publica, United States**, v. 16, n. 3, p. 168-75, 2004.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; VILLAMIL-GÓMEZ, W. E.; FRANCO-PAREDES, C. The arboviral burden of disease caused by co-circulation and co-infection of dengue, chikungunya and Zika in the Americas. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.177-179, maio 2016.

RÜCKERT, C.; WEGER-LUCARELLI, J.; GARCIA-LUNA, S. et al. Impacto da exposição simultânea a arbovírus na infecção e transmissão por mosquitos *Aedes aegypti*. **Nat Commun**, England, v. 8, n. 15412, p. 1-10, 2017.

SANTOS, F. B.; MIAGOSTOVICH, M. P.; NOGUEIRA, R. M. R. et al. Complete nucleotide sequence analysis of a Brazilian dengue type 2 virus strain (BR64022/98). **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro, v. 97, n. 7, p. 9915, 2002.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M. et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.**, United States, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016.

SCHWARZ, N. G.; GIRMANN, M.; RANDRIAMAMPIONONA, N. et al. Seroprevalence of antibodies against Chikungunya, Dengue, and Rift Valley fever viruses after febrile illness outbreak, Madagascar. **Emerg Infect Dis.**, United States, v. 18, n. 11, p. 1780-1786, 2012.

SENANAYAKE, M. P.; SENANAYAKE, S. M.; VIDANAGE, K. K. et al. Transmissão Vertical transmission in chikungunya infection. **Cylon Med J.**, [s.l.], v. 18, n. 3, p. 47-50, 2009.

SERGON K, NJUGUNA C, KALANI R. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. **Am J Trop Med Hyg.**, [s.l.], v. 78, n.2, p. 333-337, 2008.

SES. **Boletim Epidemiológico Arboviroses Nº 002**, 2019. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=F%2BJ77ZiVqng%3D> Acesso em: 15 Jan. 2020.

SHARP, T. M.; FISCHER, M.; MUNOZ-JORDAN, J. L. et al. Dengue and Zika virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Illness and Risk for Infection with Both Viruses. **MMWR Recomm Rep.**, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 1-10, 2019.

SHRIVASTAVA A, BEG MW, GUJRATI C, GOPALAN N E RAO PVL. Management of a Vertically Transmitted Neonatal Chikungunya Thrombocytopenia. **Indian J Pediatr.**, [s.l.], v. 78, n. 8, p.1008-1009, 2011.

SISSOKO, D.; MOENDANDZE, A.; MALVY, D. et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. **PLoS ONE**, United States, v.3, n. 8, p. e3066, 2008.

SOARES, O. S. P.; LEVINE, D.; MELO, A. S. et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. **Radiology**, United States, v. 281, n. 1, p. 203–218, 2016.

SOARES, P. **Etiologia Symptomatologia e Prophylaxia da dengue – a epidemia do aviso francês "Antarès" no porto da Bahia**. Salvador: Arquivo do Hospital de Isolamento em Mont'Serrat, 1928.

SOWATH, L. Y.; VEASNA, D.; SOPHEAK, S. et al. Chikungunya outbreak – Cambodia, February–March 2012. **Morbidity and Mortality Weekly Report.**, [s.l.], v. 61, p. 737–740, 2012.

TAN, P. C.; RAJASINGAM, G.; DEVI, S. et al. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. **Obstet Gynecol.** v.111, n. 5, p. 1111-1117, 2008.

TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C.; BARRETO, F. et al. Dengue: Twenty-Five Years Since Reemergence In Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, c. 1, p. S7-18, 2009.

TEIXEIRA, M. G.; MORATO, V.; BARRETO F. R. et al. Risk Factors For The Incidence Of Dengue Virus Infection In Preschool Children. **Trop Med Int Health**, Oxford, v.17, p. 1391–5, 2012.

THIBERVILLE, S. D.; MOYEN, N.; DUPUIS-MAGUIRAGA, L. et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Res.**, [s.l.], v. 99, n. 3, p. 345-70, 2013.

TORRES, J. R.; FALLEIROS-ARLANT, L. H.; DUEÑAS, L. et al. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a latin american experience: A Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 51, p. 85-88, 2016.

TOURET, Y.; RANDRIANAIVO, H.; MICHAULT, A. et al. Transmission materno-fœtale précoce du virus Chikungunya. **La Presse Médicale**, [s.l.], v. 35, n. 11, p. 1656-1658, 2006.

TSETSARKIN, K.A.; VANLANDINGHAM, D.L.; MCGEE, C.E. et al. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathog**, United states, v. 3, n. 12, p. 1895-19065, 2007.

TURMEL, J. M.; ABGUEGUEN, P.; HUBERT, B. et al. Late sexual transmission of Zika virus related to probable long persistence in the semen. **Lancet**. England, v.387, n. 10037, p. 2501, 2016.

VARGAS, A.; SAAD, E.; DIMECH, G. S. et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 691–700, out. 2016.

VASCONCELOS, P.F. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas?. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 6, n. 2, p. 9-10, jun. 2015.

VENTURI, G.; ZAMMARCH, I. L.; FORTUNA, C. et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. **Euro Surveill**, Sweden. v. 21, n. 8, p. 30148, 2016.

VILLAMIL-GÓMEZ, W. E.; RODRÍGUEZ-MORALES, A. J.; URIBE-GARCÍA, A. M. et al. Zika, dengue, and chikungunya coinfection in a pregnant woman from Colombia. **Int J Infect Dis.**, [s.l.], v. 51, p. 135-138, 2016.

VOGELS, C. B. F.; RÜCKERT, C.; CAVANY, S. M. et al. Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern?. **PLoS Biol.**, United States, v. 17, n.1, p. e3000130, 2019.

WADUGE, R.; MALAVIGE, G. N.; PRADEEPAN, M. et al. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. **J Clin Virol.**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 27-33, 2006.

WAKIMOTO, M. D.; CAMACHO, L. A.; GONIM, M. L.; BRASIL, P. Clinical and Laboratory Factors Associated with Severe dengue: A Case- Control study of hospitalized children. **Journal of Tropical Pediatrics**, England, v. 54, n. 5, p. 373-381, 2017a.

WAKIMOTO, M. D.; CAMACHO, L. A.; GUARALDO, L. et al. Dengue In Children: A Systematic Review Of Clinical And Laboratory Factors Associated With Severity. **Expert Rev. Anti Infect Ther**, England, v. 13, n. 12, p. 1441-1456, 2015b.

WEAVER, S. C.; LECUIT, M. Chikungunya vírus and the global spread of a mosquito-borne disease. **N Engl J Med**. United States, v. 372, n. 13, p.1231-1239, 2015.

WEILG, C.; TROYES, L.; VILLEGAS, Z. et al. Detection of Zika virus infection among asymptomatic pregnant women in the North of Peru. **BMC research notes**, England, v. 11, n. 1, p. 311, 2018.

WITTLIN, B. B. **Prevalência sorológica de infecções por dengue, zika e chikungunya vírus em gestantes atendidas numa maternidade pública, no município de Nova Iguaçu, Baixada Fluminense**, 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

ZANLUCA, C.; MELO, V. C.A.; MOSIMANN, A. L. P.; SANTOS, G. I. V. et al. First Report Of Autochthonous Transmission Of Zika Virus In Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 110, c. 4, p. 569-572, 2015.

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DOS DADOS GERAIS



Fundação Oswaldo Cruz
INI
HOSPITAL ESTADUAL ADÃO PEREIRA

PREVALÊNCIA DAS ARBOVIROSES: DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NAS GESTANTES INTERNADAS EM UMA MATERNIDADE DE ALTO RISCO DO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS-RJ

Questionário da Gestante – Investigação de Arboviroses Nome: _____

1. N° Registro na pesquisa <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 30px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 30px;"></div>	2. Sinais Vitais PA _____ TAX _____ FC _____ FR _____ <input type="checkbox"/>	3. Data do Recrutamento _____/_____/_____ 	4. Data provável do parto _____/_____/_____ 	
CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E SOCIOECONÔMICA				
5. Quantos anos você completou no seu último aniversário? _____ anos <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		6. Qual a data do seu nascimento? _____/_____/_____ 		
Endereço: _____ N° _____ Bairro: _____ Telefone: _____				
7. Já teve Dengue? 1. Não <input type="checkbox"/> 2. Sim <input type="checkbox"/> 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1986 <input type="checkbox"/> 1991 – 1992 <input type="checkbox"/> 2001 – 2002 <input type="checkbox"/> 2007 – 2008 <input type="checkbox"/> 2010 – 2011 <input type="checkbox"/> 2011 – 2012 <input type="checkbox"/> 2012 – 2013 <input type="checkbox"/> 2013 – 2015 <input type="checkbox"/> Não se lembra	8. Apresentou episódio de febre durante a gestação? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Período : _____ a _____/_____/_____ 	10. História de viagem durante durante a gestação? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Local : _____ Período: _____/_____/_____ a _____/_____/_____ 	12. Qual a data (dia/ mês/ ano) da última menstruação? _____/_____/_____ 	14. Alguma vez tomou vacina para febre amarela? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Não sabe informar <input type="checkbox"/>
15. Qual a sua cor/raça? 1. Parda <input type="checkbox"/> 2. Negra <input type="checkbox"/> 3. Branca <input type="checkbox"/> 4. Indígena 5. Oriental (amararela) 6. Ignorado	16. Qual a sua situação conjugal? <input type="checkbox"/> 1. Solteira <input type="checkbox"/> 2. União estável (mora junto) 3. Casada no civil 4. Separada/ Divorciada 5. Viúva 6. Ignorado	17. Qual foi o curso mais elevado que você concluiu? 1. Alfabetização 2. 1ª a 4ª série do 1º grau 3. 5 a 8ª série do 1º grau 4. Ensino Médio 5. Supletivo ensino fundamental 6. Superior 7. Não alfabetizado <input type="checkbox"/>		
18. Número de anos de estudo: <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	19. MOTIVO da presença da gestante na maternidade: _____ _____ _____	20. Já teve Zika ? <input type="checkbox"/> 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar Quando: _____		

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PÓS PARTO

PREVALÊNCIA DAS ARBOVIROSES: DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NAS GESTANTES INTERNADAS EM UMA MATERNIDADE DE ALTO RISCO DO MUNICÍPIO DE DUQUE DE CAXIAS-R.J

Questionário Pós-parto

1. Data do atendimento: ____/____/____

2. Data do desfecho gestacional: ____/____/____

3. Desfecho gestacional: 1. Vivo 2. Neomorto 3. Natimorto 4. Aborto <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	4. Tipo de parto: 1. Normal 2. Cesáreo <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	5. Alterações da placenta (avaliação macroscópica): 1. Sim 2. Não 3. Sem informação <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	6. Tipo de alteração: Descrever o tipo de alteração encontrada: _____ _____ _____ _____
7. A senhora faz uso de bebida alcoólica? 1. Sim 2. Não 3. Sim, mas parou 4. Não informou <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	8. Quando parou de beber? 1. Antes da gestação 2. Depois da gestação <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	9. A senhora fuma? 1. Sim 2. Não 3. Sim, mas parou 4. Não informou <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	10. Há quanto tempo você parou de fumar? 1. Menos de 1 mês 2. 1-3 meses 3. 4-11 meses 4. 1 ano 5. 2 anos 6. 3 anos ou mais <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>
11. Faz uso de algum medicamento? 1. Sim 2. Não <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	12. Qual medicamento? _____ _____ _____	13. Faz uso de drogas ilícitas? 1. Sim 2. Não <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	Caso sim, 14. Qual (is)? _____ _____ _____
15. Intercorrências infecciosas durante a gestação atual? 1. Sim 3. Não sabe 2. Não <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Hepatites <input type="checkbox"/> Herpes simples <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Parvovírus <input type="checkbox"/> Rubéola <input type="checkbox"/> Sífilis <input type="checkbox"/> Toxoplasmose <input type="checkbox"/> Outras infecções <input type="checkbox"/> Sem informação	16. Complicação da gestação: 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/> Em que mês? _____ <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> DPP <input type="checkbox"/> Eclampsia <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial <input type="checkbox"/> Oligodramnia <input type="checkbox"/> Parto Prematuro <input type="checkbox"/> Outra: _____ <input type="checkbox"/> Sem informação		
17. Tomou corticóides ou imunossupressores durante a gestação? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	18. Teve dengue, zika ou chikungunya na gravidez atual? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	19. Caso sim, qual doença e há quanto tempo atrás? _____ dias _____ meses <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/>	20. Teve febre alguma vez durante a gravidez atual? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>
21. Caso sim, há quanto tempo atrás? _____ dias _____ meses <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/>	22. Teve ou está tendo febre nos últimos 30 dias que antecederam ou se seguiram ao parto? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	23. Teve febre nos 7 dias que antecederam ou se seguiram ao parto? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	24. Teve exantema alguma vez durante a gravidez atual? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe informar <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>
25. Caso sim, há quanto tempo atrás? _____ dias _____ meses <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/>	26. Teve artralgia alguma vez durante a gravidez atual? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>	27. Caso sim, há quanto tempo atrás? _____ dias _____ meses <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; margin-left: 5px;" type="text"/>	28. Ficou gripada nos 30 dias que antecederam o parto? 1. Sim 2. Não 3. Não sabe <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/>
29. Se teve febre nos 7 dias que antecederam ou se seguiram ao parto, apresentou algum(s) desse(s) sintoma(s)? 1. Sim <input type="checkbox"/> Dor de cabeça <input type="checkbox"/> Dor no corpo <input type="checkbox"/> Dor nos olhos <input type="checkbox"/> Moleza <input type="checkbox"/> Manchas róseas no corpo 2. Não <input type="checkbox"/> Dor nas juntas <input type="checkbox"/> Coceira <input type="checkbox"/> Dor na barriga <input type="checkbox"/> Náuseas (estômago embrulhado/vontade 3. Não sabe de vomitar) <input type="checkbox"/> Diarreia <input type="checkbox"/> Dor nas pernas <input type="checkbox"/> Alteração do paladar <input type="checkbox"/> Falta de apetite <input type="checkbox"/> Vômitos <input style="width: 40px; height: 30px; margin-left: 10px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Dor epigástrica <input type="checkbox"/> Ardência ao urinar <input type="checkbox"/> Tosse/coriza <input type="checkbox"/> Sangramento			

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIOS DADOS DO RECÉM- NASCIDO

Dados do recém-nascido na sala de parto ao nascer

Nome da criança:	Data de Nasc: ___/___/___	Idade: meses <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> dias <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
------------------	---------------------------	---

Necessitou de manobras de reanimação?	1. Sim <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	2. Não <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> Qual?
---------------------------------------	--	--

30. Peso do RN ao nascer: _____ kg 1.AIG: <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2.PIG 3.GIG	31. Peso na alta (Kg) _____ Kg	32. APGAR: 1° min _____ 5°min _____ 10°min _____ CAPURRO: _____ BALLARD: _____
33. Encaminhado a UTINEO? Motivo _____	34. RN apresentou alguma anomalia ao nascer? Qual? _____	35. sofrimento Fetal: 1.Sim <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não
36. Comprimento (cm):	37. Perímetro cefálico (cm):	38. Idade gestacional
39. Tax:	40. Apresentou hepatomegalia? 1.Sim <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>	Apresentou alguma anomalia estrutural? 1. Sim <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> Qual: _____

Alta com quantos dias de vida?
Complicações no nascimento? 1.Sim <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/> 2. Não <input style="width: 30px; height: 20px;" type="checkbox"/>

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do estudo: Prevalência das Arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya nas Gestantes Internadas em Uma Maternidade de Alto Risco do Município de Duque de Caxias-R.J.

Prezada participante, você está sendo convidada a participar da pesquisa sobre Prevalência das Arboviroses: Dengue, Zika e Chikungunya nas Gestantes Internadas em Uma Maternidade de Alto Risco do Município de Duque de Caxias-R.J, desenvolvida por Michelle de Oliveira Brendolin, aluna do curso de Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), sob orientação da Professora Dra. Patrícia Brasil. O objetivo do estudo é descrever a prevalência da dengue, Zika e Chikungunya nas gestantes internadas no Hospital Estadual Adão Pereira Nunes.

“Sua participação é voluntária, ela não é obrigatória, e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Caso você não possa responder as perguntas para a inclusão na pesquisa, será convidada a participar do estudo posteriormente, durante a internação hospitalar. Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Está garantido o direito à indenização diante de eventuais danos, se necessário”.

Mecanismos para garantir a confidencialidade e a privacidade

“Qualquer dado que possa identificá-la será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa, e o material será armazenado em local seguro. Todas as informações serão processadas usando códigos e armazenadas em um banco de dados com acesso somente pelo coordenador do projeto e pela equipe do estudo. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Procedimentos detalhados que serão utilizados na pesquisa

A sua participação consistirá em responder perguntas de um questionário à pesquisadora do projeto. Você fará exames de sangue, será coletada uma pequena quantidade de sangue (10mL) e urina (10mL). Serão coletados 5 mL de sangue e 5 mL de urina do seu bebê. Se o seu resultado for positivo, uma 2ª coleta de sangue e urina será realizada 5 semanas após o início dos sintomas e, uma 3ª coleta no parto. Amostras do sangue de cordão umbilical, já coletadas de rotina, serão usadas. Será coletada placenta e líquido amniótico, após o parto ou óbito fetal. Em caso de aborto serão colhidos restos ovulares ou fragmento de placenta.

Rubrica do Participante: _____

Rubrica do Responsável pela aplicação do TCLE:

Os resultados dos seus exames e do seu bebê serão entregues para você. O material coletado neste estudo será utilizado tanto para os exames clínicos de rotina como para fazer alguns testes específicos da pesquisa.

Tempo de duração da entrevista/procedimento/experimento

O tempo de participação neste estudo será durante o atendimento ou enquanto estiver internada.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12 e orientações do CEP/INI.

O material coletado será encaminhado para análise, uma parte das amostras será armazenada, pelo período máximo de 10 anos, no laboratório de pesquisa, sob a responsabilidade da Dra. Patrícia Brasil, para ser utilizado para pesquisas futuras, mas se não concordar, você pode pedir a qualquer momento que as amostras sejam jogadas fora, sem qualquer ônus ou prejuízo. Após esse período jogaremos fora as amostras coletadas. O uso deste material em pesquisas futuras estará, obrigatoriamente, condicionado ao seu consentimento por meio de um termo de consentimento específico referente ao novo projeto de pesquisa que deverá ser analisado e aprovado pelo sistema CEP/CONEP. A sua colaboração na pesquisa é permitir que estas informações ajudem o médico a conhecer melhor os problemas causados pelo vírus na gestação, e a história desta doença.

Previsão de riscos ou desconfortos

A coleta da amostra de sangue da pesquisa será realizada no momento da coleta de sangue da rotina de internação. O único risco de tirar sangue é a dor temporária e os hematomas, raramente pode resultar em infecção. Estes riscos são minimizados por termos enfermeiros experientes e técnicos de coleta que fazem os procedimentos usando técnica estéril. O sangue do cordão umbilical, fragmentos da placenta, restos ovulares e líquido amniótico serão coletados na sala de parto ou no Centro Cirúrgico após o procedimento médico (parto normal, cesariana, Wintercuretagem).

Sobre divulgação dos resultados da pesquisa

Os resultados serão divulgados em artigo científico e na dissertação da aluna Michelle de Oliveira Brendolin. Enviaremos os resultados dos exames para o seu médico e você vai compartilhar dessas informações, mas como os testes da pesquisa demoram muito mais para ser feitos você só será informado desses resultados se for clinicamente importante para você saber. Os exames são: sorologia, imuno-histoquímica e PCR para Dengue, Zika, Chikungunya.

Rubrica do Participante: _____

Rubrica do Responsável pela aplicação do TCLE:

Pesquisador Responsável – Orientador

Nome: Patrícia Brasil- End. profissional: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas Av. Brasil nº 4365- Bonsucesso/ CEP 21040-360- RJ-

Tel: (21) 38659595- Ramal: 9554 / Email: patricia.brasil@ini.fiocruz.br

CEP INI: Endereço: Avenida Brasil, 4365 Manguinhos CEP21040-900 / Tel: 38659107

O termo de consentimento livre e esclarecido foi lido para mim. Estou satisfeito com as respostas às perguntas. Eu reconheço que a minha participação é voluntária. Posso participar ou sair do estudo a qualquer momento sem afetar a assistência médica.

Eu permito que as amostras de sangue coletadas sejam utilizadas neste estudo, e que os pesquisadores do estudo usem as informações do prontuário, do cartão do pré-natal, Ultrassonografias, resultados de exames.

Declaro estar ciente e que compreendi as informações constantes neste “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) e concordo em participar da pesquisa.

Nome do participante

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do participante da Pesquisa

Nome do responsável pela aplicação do TCLE

_____ Data: ____/____/____

Assinatura do responsável pela aplicação do TCLE

Este termo contém três páginas e é redigido em duas vias, sendo uma para o participante e outra para o responsável pelo desenvolvimento da pesquisa.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência das Arboviroses: dengue, zika e chikungunya nas Gestantes Internadas em Uma Maternidade de Alto Risco no Município de Duque de Caxias-RJ

Pesquisador: Patricia Brasil

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81829317.3.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.464.318

Apresentação do Projeto:

As arboviroses têm se tornado importantes ameaças em regiões tropicais. O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus do gênero Flavivirus, família Ixviridae. A associação entre a infecção por ZIKV e os defeitos congênitos causam preocupação e levantam questões para investigação. Os sintomas são leves: febre, exantema e artralgia, e muitas cursam oligossintomáticas estimando-se apenas 20% das infecções sintomáticas. O vírus Chikungunya (CHIKV) pertence à família Togaviridae, gênero Alphavirus. A viremia persiste por até dez dias após o surgimento das manifestações clínicas: febre de início agudo, dores articulares e musculares, edema, cefaleia, náusea, fadiga e exantema. A doença pode evoluir em duas etapas subsequentes: fase subaguda e crônica. Na gravidez pode haver transmissão do vírus CHIKV ao recém-nascido por via transplacentária. A taxa de transmissão, no período intraparto, pode chegar a aproximadamente 50%, podendo evoluir para formas graves em até 90%. O dengue é um Arbovírus do gênero Flavivirus (família Flaviviridae), que possui quatro sorotipos. No Brasil há circulação de todos os sorotipos e ocorre de forma endêmico-epidêmica há mais de trinta anos. Há relatos de que a infecção na gestação esteja associada a abortamento, sobretudo se a infecção ocorrer no primeiro trimestre da gestação ou trabalho de parto prematuro. O estudo tem como objetivo descrever a prevalência de dengue, Zika e Chikungunya nas gestantes internadas no Hospital Estadual Adão Pereira Nunes, determinar a proporção de assintomáticas e sintomáticas, sem e com complicações e determinar a frequência

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.464.318

de recém-nascidos prematuros, PIG, sépticos, com encefalite, ou anomalia estrutural, associadas às arboviroses. Trata-se de um estudo seccional, no período de janeiro a junho de 2018. Será realizada a coleta de sangue das gestantes no momento do parto para realização de: RT-PCR para ZIKV, DENV e CHIKV, sorologia IgM e IgG para CHIKV, ZIKV e DENV. Será realizada coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais das gestantes. Serão calculadas as prevalências das gestantes com arboviroses atendidas na Maternidade, sintomáticas e assintomáticas. Será verificada a associação entre as variáveis das gestantes e os desfechos por meio de análise de regressão logística uni e multivariada. Espera-se com este estudo conhecer a prevalência de gestantes infectadas com arbovírus atendidas em maternidade de referência de alto risco no município de Duque de Caxias. Os resultados visam contribuir para o conhecimento da história natural das arboviroses na gestação.

Critério de Inclusão:

- a) Gestantes atendidas no acolhimento da maternidade com sangramento, descolamento prematuro da placenta (DPP), ou aborto ou parto prematuro, ou oligodramnia, ou amiorrexe prematuro; ou puerperas que deram à luz bebê pequeno para a idade gestacional (PIG) ou séptico ou com encefalite ou anomalia estrutural; gestantes com febre (Temp. axilar $\geq 37,0$) e/ ou exantema, sem foco de infecção definido em trabalho de parto.
- b) Gestantes assintomáticas, internadas para o parto no período do estudo.

Critério de Exclusão:

Gestantes com quadro clínico infeccioso definido (infecção urinária, infecção respiratória aguda); gestantes com rash ou febre que não estejam em trabalho de parto.

Tamanho da Amostra no Brasil: 628.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Descrever a prevalência de Dengue, Zika e Chikungunya nas gestantes internadas na Maternidade do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes.

Objetivo Secundário: Determinar a prevalência de gestantes sintomáticas ou com complicações obstétricas com infecção aguda por ZIKV, CHIKV e DENV. Descrever os dados clínico-epidemiológicos das gestantes sintomáticas infectadas por ZIKV, ou CHIKV ou DENV. Determinar a prevalência de gestantes susceptíveis e imunes a ZIKV, CHIKV e DENV nas mulheres em trabalho de parto. Descrever os desfechos adversos da gestação e relacionar com as infecções agudas por ZIKV, CHIKV ou DENV detectadas por Reação em cadeia de polimerase (RT-PCR).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequados. Os seguintes riscos e benefícios são relatados pelo pesquisador:

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.040-360
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 **E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.464.318

O risco de tirar sangue é a dor temporária e os hematomas, raramente, podem resultar em infecção. Estes riscos são minimizados por realização da técnica adequada por enfermeiros experientes e técnicos de coleta que fazem os procedimentos usando técnica estéril. A exposição da imagem, a exposição de informações pessoais, o uso dos prontuários, o ato de responder a um questionário ou de ser abordado em uma entrevista, será realizado por profissionais e com ética. Todas as informações serão processadas usando códigos e armazenadas em um banco de dados que somente o coordenador do projeto e a equipe do estudo têm acesso.

Os benefícios para os participantes da pesquisa serão a possibilidade de contribuir para o melhor conhecimento das arboviroses na gestação e para a ampliação do conhecimento sobre a história natural destas doenças na gestação, permitindo a elaboração de um plano de prevenção e promoção à saúde das gestantes durante o pré-natal; divulgação dos dados encontrados para a gestão de saúde e meios científicos, através da elaboração de um artigo científico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto importante, visando a identificar a presença de arboviroses especialmente no município de Duque de Caxias.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Documentação apresentada:

- Carta de Anuência da Instituição Coparticipante: Hospital Estadual Adão Pereira Nunes (HEAPN), localizado no Município de Duque de Caxias - RJ.
- Proposta de Regulamento para Armazenamento de Amostras Biológicas em Biorrepositório.
- Termo de Compromisso e Responsabilidade.
- Questionário da gestante.
- Questionário Pós-parto.
- Dados do recém-nascido na sala de parto ao nascer.
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 2.464.318

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação deste projeto será referendada na próxima reunião deste CEP que se realizará no dia 22 de janeiro de 2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1046846.pdf	04/01/2018 15:18:13		Aceito
Orçamento	Novo_orc.docx	04/01/2018 15:12:27	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pesq04_01.docx	04/01/2018 13:03:17	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconse.docx	27/12/2017 13:33:44	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
Cronograma	CRON17.docx	27/12/2017 11:13:45	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	CEP_Projeto_Fiocruz.pdf	27/12/2017 11:09:37	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	14/12/2017 14:11:39	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito
Outros	carta_anue.pdf	06/12/2017 20:50:44	MICHELLE DE OLIVEIRA BENDOLIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.464.318

RIO DE JANEIRO, 10 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360


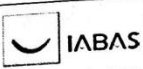
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

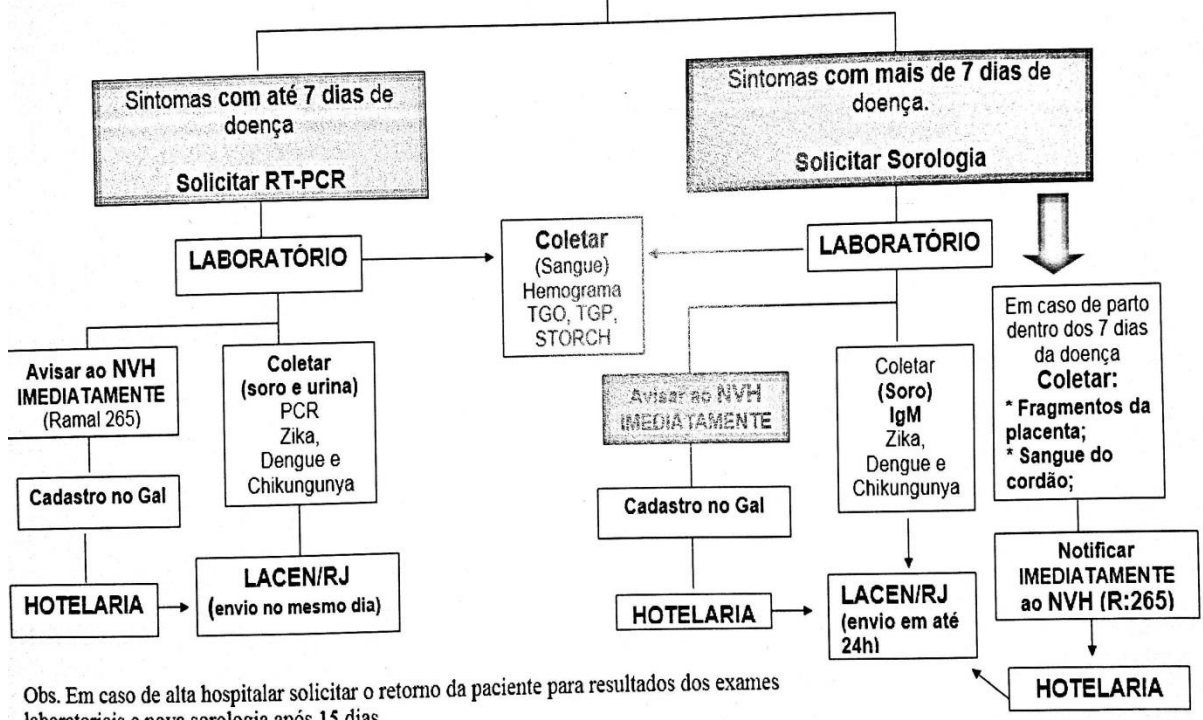
E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO C- FLUXOGRAMA DAS ARBOVIROSES NO HEAPN

		FLUXO NVH		
Fluxo Arboviroses		Versão:001	Data de Vigência: 13/02/2021	Nº pág.: 1
ódiço: FLU.NVH.003	Data de elaboração: 13/02/2019			

GESTÃO

Febre súbita (tipicamente maior que 39°C) e artralgia intensa, podendo apresentar poliartrite, cefaleia, mialgias (lombalgias), náuseas, vômitos, exantema, conjuntivite.
Esta fase dura de 3 a 10 dias (média de 7 dias) e a febre de poucos dias até uma semana.



Obs. Em caso de alta hospitalar solicitar o retorno da paciente para resultados dos exames laboratoriais e nova sorologia após 15 dias.

Elaborado/Revisado por:  Mídia Reclat <small>CRP 63.735/92</small>	Verificado por:  Veronica Ferreira da Silva <small>Qualidade H.E.A.P.N.</small>	Aprovado por:  Ayrton Gonçalves <small>Dr. Ayrton Gonçalves Diretor Técnico H.E.A.P.N. CRM: 52.17635-4</small>
Data: 13/02/2019		