

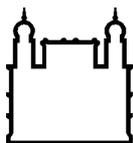
MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Mestrado em Programa de Pós-Graduação Medicina Tropical

FEBRE CHIKUNGUNYA EM GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA E RELATO DE CASOS
NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

FÁTIMA CRISTIANE PINHO DE ALMEIDA DI MAIO FERREIRA

Rio de Janeiro
Março de 2018



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

FÁTIMA CRISTIANE PINHO DE ALMEIDA DI MAIO FERREIRA

Febre Chikungunya em Gestantes e Recém-Nascidos: Revisão Sistemática da Literatura e
Relato de Casos no Estado do Rio de Janeiro.

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre Medicina Tropical

Orientador (es): Prof. Dra. Patrícia Brasil
Prof. Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira

RIO DE JANEIRO
Março de 2018

Ferreira, Fátima Cristiane Pinho de Almeida Di Maio .

Febre chikungunya em gestantes e recém-nascidos: revisão sistemática da literatura e relato de casos no estado do Rio de Janeiro / Fátima Cristiane Pinho de Almeida Di Maio Ferreira. - Rio de Janeiro, 2018.

XVII, 103f f.; il.

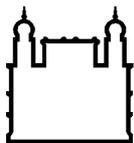
Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2018.

Orientadora: Patrícia Brasil.

Co-orientadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira.

Bibliografia: f. 76-86

1. febre chikungunya. 2. transmissão vertical. 3. infecção congênita. 4. recém-nascido. 5. gestante. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

***AUTOR: FÁTIMA CRISTIANE PINHO DE ALMEIDA DI MAIO
FERREIRA***

**FEBRE CHIKUNGUNYA EM GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA E RELATO DE CASOS NO ESTADO DO
RIO DE JANEIRO**

**ORIENTADOR (ES): Prof. Dra. PATRÍCIA BRASIL
Prof. Dra. MARIA ELISABETH LOPES MOREIRA**

Aprovada em: ____/____/____

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Lusiele Guaraldo - Presidente (INI - FIOCRUZ)

Prof. Dr. Edson Ferreira Liberal (UNIRIO)

Prof. Dr. José Henrique Pilotto (IOC - FIOCRUZ)

Prof. Dra. Gláucia Macedo de Lima (UFF)

Prof. Dr. Marco Horta (IOC - FIOCRUZ)

Rio de Janeiro, 23 de março de 2018

Dedicatória,

Ao meu marido e companheiro, Átila, e aos meus filhos,
Arthur e Luísa, pela paciência e compreensão nestes
últimos meses de intenso trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra Patrícia Brasil pela competência, dedicação, disponibilidade e paciência. Sempre presente quando eu precisava, com palavras de incentivo e entusiasmo pelo trabalho.

À Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira pela oportunidade que me proporcionou de realizar o estudo na Clínica Perinatal.

À equipe da uti neonatal da Clínica Perinatal, em especial às amigas Cristiana, Gabriela, Marta e Sayonara, sempre atentas à vigilância de novos casos.

Aos meus amigos da pediatria do HUGG que, apesar do fechamento temporário da maternidade, continuaram atentos aos possíveis casos provenientes de outras unidades de saúde.

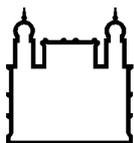
Um agradecimento especial a minha amiga Anamaria que sempre me ajudou nos momentos mais difíceis cedendo parte do seu tempo para me socorrer.

Agradeço aos meus filhos, Arthur e Luísa, razão de todo o meu esforço, pelo amor, paciência e pela compreensão pelos meus momentos de ausência.

Ao meu marido Átila pelo companheirismo, dedicação, apoio com os nossos filhos, carinho e pelo seu enorme amor.

“ Que nada nos limite. Que nada nos defina. Que nada nos sujeite. Que a liberdade seja a nossa própria substância. ”

Simone de Beauvoir



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

FEBRE CHIKUNGUNYA EM GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA E RELATO DE CASOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

RESUMO

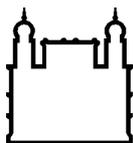
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Fátima Cristiane Pinho de Almeida Di Maio Ferreira

Febre Chikungunya é uma arbovirose transmitida pelo vírus Chikungunya (VCHIK). O VCHIK é transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, mas também pode ocorrer transmissão vertical no momento da viremia materna. Reconhecida como arbovirose responsável por diversos surtos na África e na Ásia, a partir da década de 1950, a febre Chikungunya foi detectada pela primeira vez no continente americano em 2013, mais precisamente na Ilha de Saint Martin. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque, Amapá. A transmissão vertical torna-se frequente quando há viremia materna próxima ao parto levando à infecção grave desses recém-nascidos, incluindo o comprometimento neurológico. A gravidade da febre Chikungunya em recém-nascidos e o ônus da paralisia cerebral requerem medidas preventivas e terapêuticas, que devem ser precedidas de confirmação da viremia materna. O estudo tem como objetivo avaliar as repercussões clínicas do VCHIK na gestante e no recém-nascido. Avaliamos a literatura disponível sobre o tema por meio de revisão sistemática e fizemos vigilância em gestantes e recém-nascidos em maternidades do Rio de Janeiro. A revisão sistemática mostrou que existe a possibilidade de transmissão vertical fora do período periparto, embora sejam escassos os estudos desses neonatos expostos intra-útero nesse período, e que o período de viremia materna, no momento do parto, está mais relacionado à gravidade do quadro clínico do recém-nascido. Durante o período de novembro de 2015 a novembro de 2017 avaliamos três casos de gestantes com febre Chikungunya. Dois dos

três recém-nascidos apresentaram infecção perinatal (66%) adquirida por transmissão vertical. Os neonatos eram assintomáticos ao nascimento e desenvolveram manifestações clínicas no terceiro dia de vida necessitando de admissão em unidade de tratamento intensivo neonatal. Ambos apresentaram comprometimento neurológico grave durante a internação. Em conclusão, pouco se sabe sobre a patogenia da transmissão vertical por VCHIK, mas a febre Chikungunya deve ser considerada no diagnóstico diferencial da sepse neonatal, e esses recém-nascidos, mesmo sem manifestações clínicas, devem ser mantidos internados durante uma semana para melhor monitoramento clínico e laboratorial. Pouco se sabe também sobre o comprometimento neurocognitivo a curto e longo prazo desses neonatos sendo importante estabelecer um acompanhamento de rotina com equipe multidisciplinar através de estudos longitudinais.

Palavras Chave: Chikungunya, arbovírus, gestante, recém-nato, transmissão vertical, sepse neonatal, encefalite neonatal.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

CHIKUNGUNYA FEVER IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS: SYSTEMATIC REVIEW AND CASE SERIES STUDY IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO.

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Fátima Cristiane Pinho de Almeida Di Maio Ferreira

Chikungunya fever is an arbovirus illness transmitted by the Chikungunya virus (VCHIK). VCHIK is transmitted by the female bite of the *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquito, but vertical transmission may also occur at the time of maternal viremia. Recognized as an arbovirus disease accountable for several outbreaks in Africa and Asia, since the 1950s, VCHIK was first detected in the American continent in 2013, more precisely on Saint Martin Island. In Brazil, autochthonous transmission was detected for the first time in September 2014, in the city of Oiapoque, Amapá. The vertical transmission becomes frequent when there is maternal viremia close to labor leading to severe infection of these newborns, including neurological impairment. The severity of Chikungunya fever in newborns and the burden of cerebral palsy require preventive and therapeutic measures, which should be preceded by confirmation of maternal viremia. The aim of this study was to evaluate the clinical repercussions of VCHIK in the pregnant woman and the newborn. We evaluated the available literature on the subject through a systematic review and performed surveillance on pregnant women and newborns in maternity hospitals in Rio de Janeiro. The systematic review showed that there is the possibility of vertical transmission outside the peripartum period, although studies are scarce in these newborns exposed intrauterus this period and the maternal viremia period at the time of delivery is more related to the severity of the clinical condition of the newborn. During the period from November 2015 to November 2017 we evaluated three cases of pregnant women with Chikungunya fever. Two of the three newborns (66%)

presented perinatal infection acquired through vertical transmission. Neonates were asymptomatic at birth and developed clinical manifestations on the third day of life requiring admission to a neonatal intensive care unit. Both had severe neurological impairment during hospitalization. In conclusion, little is known about the pathogenesis of vertical transmission by VCHIK, but Chikungunya fever should be considered as a differential diagnosis of neonatal sepsis and these infants kept hospitalized for a week, even without clinical manifestations, for better clinical and laboratory monitoring. Little is known about short- and long-term neurocognitive impairment of these neonates, and it is important to establish a routine follow up with a multidisciplinary team through longitudinal studies.

Key words: Chikungunya, arbovirus, pregnant, newborn, vertical transmission, neonatal sepsis, neonatal encephalitis.

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	1
1.1.1	Vírus Chikungunya na América	2
1.1.2	Vírus Chikungunya no Brasil	3
1.2	Vetor, reservatório de ciclo de transmissão	4
1.3	O vírus e sua replicação	5
1.4	Patogenia	6
1.5	Diagnóstico	8
1.5.1	Isolamento viral	9
1.5.2	RT-PCR	9
1.5.3	Sorologia	10
1.6	Diagnóstico diferencial	14
1.7	Manifestações clínicas	16
1.7.1	Fase aguda ou febril	17
1.7.2	Fase sub-aguda	18
1.7.3	Fase crônica	19
1.7.4	Manifestações atípicas	20
1.8	Tratamento	21
1.8.1	Fase aguda	21
1.8.2	Fases sub-aguda e crônica	23
1.8.3	Tratamento não-farmacológico	23
1.9	Transmissão vertical do Vírus Chikungunya	23
1.9.1	Patogenia da transmissão vertical do Vírus Chikungunya	24
1.9.2	Vírus Chikungunya na gestante	25
1.9.3	Vírus Chikungunya no recém-nascido	27

1.9.4	Diagnóstico diferencial da transmissão vertical por Vírus Chikungunya.....	28
1.9.5	Abordagem terapêutica da transmissão vertical	31
2	JUSTIFICATIVA	33
3	OBJETIVO	35
3.1	Objetivo Geral	35
3.2	Objetivo Específicos.....	35
4	MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1	Revisão Sistemática da Literatura.....	36
4.1.1	Busca	36
4.1.2	Seleção dos artigos.....	37
4.1.3	Extração dos dados.....	37
4.1.4	Análise dos dados coletados.....	38
4.2	Relato de Casos.....	38
4.2.1	Locais de Estudo.....	38
4.2.2	População de Estudo	39
4.2.3	Critérios de Elegibilidade das Gestantes	39
4.2.4	Critérios de Elegibilidade dos Recém-Nascidos	40
4.2.5	Rotina de Atendimento.....	40
4.2.6	Coleta de Dados e Variáveis de Interesse	41
4.2.7	Análise dos Dados Coletados	41
4.2.8	Considerações Éticas.....	42
5	RESULTADOS	44
5.1	Revisão Sistemática da Literatura.....	44
5.1.1	Características dos Estudos Selecionados.....	45
5.1.2	Características Clínicas e Perinatais das Gestantes ...	49
5.1.3	Características Clínicas e Perinatais dos Recém-Nascidos	52
5.2	Relato de Casos.....	59

6	DISCUSSÃO	66
7	CONCLUSÃO	72
8	RECOMENDAÇÕES	74
9	PERSPECTIVAS	75
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
11	ANEXOS	87
	11.1 Anexo 1: Formulário de extração de dados	87
	11.2 Anexo 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – IOC...	91
	11.3 Anexo 3: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – IFF	92
	11.4 Anexo 4: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro	93
	11.5 Anexo 5: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – HUGG	94
	11.6 Anexo 6: Questionário do recém-nascido	95
	11.7 Anexo 7: Ficha de casos suspeitos de Chikungunya gestantes	99
	11.8 Anexo 8: Protocolo anexado nas unidades de saúde participantes do projeto.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Critério diagnóstico de infecção por VCHIK.....	8
Figura 2 – Curva de anticorpos anti-VCHIK e carga viral VCHIK.	13
Figura 3 – Espectro clínico Chikungunya.....	17
Figura 4 – Escala analógica virtual.	22
Figura 5 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	45

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Testes diagnósticos para infecção de VCHIK em diferentes cenários epidemiológicos.....	12
Quadro 2 – Resultados de testes diagnósticos de acordo com tempo de doença.	14
Quadro 3 – Diagnóstico diferencial entre dengue, Zika e Chikungunya ..	15
Quadro 4 – Frequência dos sintomas de VCHIK na fase aguda.	16
Quadro 5 – Formas atípicas da doença por VCHIK.	20
Tabela 1 – Características dos Estudos da Revisão Sistemática.	47
Tabela 2 – Características das gestantes, seus RNs e desfechos.	56
Tabela 3 – Dados clínicos e laboratoriais das gestantes acompanhadas no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.	63
Tabela 4 – Achados laboratoriais em gestantes acompanhadas no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.	63
Tabela 5 – Achados clínicos em recém-nascidos com febre Chikungunya acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017	64
Tabela 6 – Achados laboratoriais em recém-nascidos com febre Chikungunya acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.	64
Tabela 7 – Dados clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
VCHIK	vírus Chikungunya
CIVD	coagulação intravascular disseminada
CPLB	Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra
VDEN	vírus dengue
EAS	elementos e sedimentos anormais
ECSA	leste/central/sul da África
ELISA	<i>enzyme-like-immunosorbent assay</i>
EVA	escala visual analógica
FC	febre Chikungunya
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HTLV I e II	vírus linfotrópico da célula T humana
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IFF	Instituto Fernandes Figueira
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
LCR	líquido cefalorraquidiano
MS	ministério da saúde
NS1	glicoproteína não estrutural 1
NSP	proteína não estrutural
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
ORF	sequências de leitura aberta
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PCR	proteína C reativa
PRNT	teste de neutralização por redução de placas
RN	recém-nascido
RNA	ácido ribonucleico
RT-PCR	reação da polimerase em cadeia da transcrição reversa
SE	semana epidemiológica

SES	secretaria estadual de saúde
SIADH	síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SVS	secretaria de vigilância em saúde
TNF	fator de necrose tumoral
TORCH	sorologias para o grupo Toxoplasmose, Rubéola, Sífilis e Herpes
UFF	Universidade Federal Fluminense
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
VZIK	vírus Zika

1 INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (VCHIK) é um arbovírus do grupo *Alphavirus* da família *Togaviridae* originário da África, onde circula em complexos ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos, com três genótipos: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África (ECSA) e asiático (Burt et al. 2012; Pialoux et al. 2007).

O nome Chikungunya é proveniente de uma palavra Makonde que significa postura curvada de pessoas com grave artralgia que é característica da febre Chikungunya (FC), doença causada pelo vírus de mesmo nome (Ross, 1956).

A FC foi descrita num surto semelhante a dengue em 1952-53 no planalto de Makonde no Sul da Província de Tanganyika, atualmente Tanzânia. Surgiu como uma doença febril aguda com exantema e artralgia, mas que se diferenciava dos relatos anteriores de dengue por se apresentar com uma dor articular intensa. Além disso, passada a doença febril aguda, os pacientes persistiam com dor articular intermitente que durava meses. Observou-se uma taxa de ataque alta, atingindo famílias inteiras. Entre 1952-53, estimou-se que 60-80% da população dessa região tenha apresentado doença febril aguda, exantema e artralgia (Robison, 1955).

1.1 Epidemiologia

O VCHIK foi primeiramente isolado após uma epidemia na Tanzânia nos anos de 1952-1953 e provavelmente se espalhou para países da Ásia por via marítima. A primeira confirmação da doença causada por VCHIK na Ásia foi relatada nas Filipinas em 1954 com surtos subsequentes no sul e sudeste. Desde 2000, o vírus tem ressurgido, causando vários surtos de maior gravidade da doença quando comparado aos relatos anteriores. Em 2004, uma epidemia da linhagem ECSA emergiu e se espalhou da costa do Quênia para ilhas do Oceano Índico causando um grande surto. Neste mesmo período, o vírus ressurgiu na Índia, após ausência de 32 anos (Burt et al. 2017).

O primeiro surto observado na Ilha da Reunião, um departamento ultramarino Francês no Oceano Índico, ocorreu no início de março de 2005 em pacientes provenientes de Comoros. A transmissão foi moderada até o início da estação das chuvas em dezembro de 2005, quando estabeleceu-se uma epidemia de intensa

magnitude com cerca de 300.000 casos acumulados em dezembro de 2006 numa região de 787.836 habitantes.

Análises genéticas de cepas do VCHIK têm identificado três distintas linhagens: África Ocidental, Leste/Central/Sul da África (ECSA) e Ásia (Burt et al. 2017). A linhagem do Oceano Índico foi identificada em 2004 como descendente da linhagem ECSA (Tsetsarkin et al. 2007).

O VCHIK é transmitido por espécies de mosquitos *Aedes spp*, principalmente *Aedes aegypti*. Porém, na epidemia de 2005-2006 na Ilha da Reunião, o vetor da transmissão do vírus entre humanos foi o mosquito tigre asiático, *Aedes albopictus*. A transmissão do vírus pelo novo vetor ocorreu devido a uma mutação na proteína do envelope do vírus CHIK do genoma ECSA (E-1A226V), permitindo uma adaptação do vírus ao novo vetor. *Aedes albopictus* são abundantemente distribuídos em áreas urbanas da Europa e dos Estados Unidos o que torna essas regiões vulneráveis à transmissão autóctone do VCHIK (Tsetsarkin et al. 2007), como detectada na Itália e na França.

Em outubro de 2013, o VCHIK chegou às Américas pelo Caribe. No Brasil, a transmissão autóctone foi detectada em setembro de 2014, na cidade de Oiapoque, no Amapá (Honório et al. 2015).

Por décadas, pouca importância foi dada aos investimentos em pesquisas e programas de saúde pública para o controle das arboviroses. Porém, nas últimas cinco décadas, epidemias de arboviroses emergiram (notadamente dengue, febre amarela, Chikungunya e Zika) resultado da tríade do mundo moderno: urbanização, globalização e mobilidade internacional (Smith et al. 2016).

1.1.1 Vírus Chikungunya na América

Em dezembro de 2013, foi diagnosticado o primeiro caso de FC na América, mais precisamente na Ilha de Saint Martin. Neste mesmo momento, a Ilha estava sob uma epidemia de dengue o que dificultou o diagnóstico de uma nova doença febril aguda com características clínicas semelhantes à dengue (Yactayo et al. 2016).

A partir do primeiro caso relatado em Saint Martin, o VCHIK se espalhou por 45 países e territórios da América Central, Sul e Norte, causando mais de 2,9 milhões de casos suspeitos e confirmados, assim como 296 óbitos até julho de 2016. (PAHO, 2016)

A caracterização genética do vírus circulante no Caribe e nas Américas mostrou ser de linhagem asiática muito próxima à circulante nas Filipinas (2013), China (2012) e Yap (2013). Além disso, foi identificado vírus circulante da linhagem ECSA no Brasil em 2014 semelhante ao vírus circulante em Angola, com evidência de transmissão autóctone (Burt et al. 2017).

O vírus com genótipo asiático encontrou uma população susceptível, a presença de vetores competentes *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* e um intenso movimento de pessoas entre as ilhas contribuindo para que o mesmo se espalhasse pelas Ilhas vizinhas e pelo continente Americano (Zeller et al. 2016).

Até a semana epidemiológica (SE) 51 (2017), o número de casos confirmados de VCHIK nas Américas era de 123.087 casos. Desses casos confirmados, cerca de 121.000 foram confirmados no Brasil e dentre esses, 99 óbitos ocorreram de um total de 101 nas Américas. (PAHO/WHO, 2017)

1.1.2 Vírus Chikungunya no Brasil

No Brasil, os primeiros casos de transmissão autóctone foram relatados nas cidades de Oiapoque, no Amapá no norte do País, e em Feira de Santana, no estado da Bahia, na região nordeste (Brito et al. 2017).

Análises epidemiológicas e filogenéticas identificaram o genótipo asiático como responsável pela transmissão autóctone no Amapá. Por outro lado, em Feira de Santana foi isolado o genótipo ECSA, cuja introdução foi resultante da imigração de um paciente proveniente de Angola, o caso índice que desenvolveu sintomas da doença na cidade da Bahia. (Nunes et al. 2015).

Devido à alta incidência de casos de VCHIK no nordeste do país e à intensa mobilidade populacional entre as regiões, o vírus atingiu o Sudeste em 2015, quando foi identificado o primeiro caso de transmissão autóctone do vírus no estado do Rio de Janeiro (SES – RJ, 2018). Através de análises filogenéticas e caracterização molecular identificou-se o genótipo ECSA como responsável pela epidemia de VCHIK na cidade do Rio de Janeiro em 2016. Durante esse estudo, não foi identificado a mutação A226V encontrada na epidemia da Ilha da Reunião. (Souza et al. 2017).

Em 2016, da SE 1 a SE 52, foram registrados 277.882 casos prováveis de FC no Brasil e em 2015, 38.499. Em 2017, até a SE 50 (até 16/12/2017), foram registrados 185.605 casos de FC, com uma incidência de 90,1 casos/100 mil habitantes, dos quais, 151.101 foram confirmados (81,4%). A região nordeste apresentou o maior

número de casos prováveis (142.006 casos; 76,5%), seguida da região sudeste com 23.027 casos (12,4%). Até a SE 50, a maior taxa de incidência foi observada na região nordeste (249,5/100 mil habitantes), com destaque para o estado do Ceará com 1271,3/100 mil habitantes (MS – SVS, 2017).

Foram confirmados, laboratorialmente, 168 óbitos por FC no Brasil até a SE 50 de 2017 e 97 óbitos permanecem em investigação (MS – SVS, 2017).

1.2 Vetor, reservatório e ciclo de transmissão

Os principais vetores do VCHIK são *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Até recentemente, *Aedes aegypti* era considerado o vetor primário para transmissão VCHIK, mas em 2006, *Aedes albopictus* foi identificado como o segundo maior vetor do vírus em locais onde o *Aedes aegypti* é considerado raro (Ilha da Reunião) e também em locais onde ambos os mosquitos são prevalentes. 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 serve como reservatório do vírus durante o período epidêmico, já durante períodos inter-epidêmicos encontramos outros reservatórios tais como primatas não humanos, roedores e pássaros (Thiberville et al. 2013).

Dois distintos ciclos de transmissão têm sido bem documentados: silvestre e urbano. Na África, o alfavírus circula em complexos ciclos silvestres envolvendo vetores do gênero *Aedes* e primatas não humanos. A transmissão no ciclo silvestre pode se espalhar infectando pessoas que moram próximas ao habitat silvestres. O mosquito silvestre, vetor do VCHIK, inicia uma transmissão inter-humana durante pequenos surtos. Epidemias ocorrem na África quando o VCHIK é introduzido em áreas urbanas onde vetores antropofílicos, *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, podem iniciar uma transmissão homem-mosquito-homem. O VCHIK é capaz de iniciar uma transmissão em ciclo urbano sustentado que depende apenas do *Aedes aegypti* e/ou do *Aedes albopictus* e do homem como hospedeiro e amplificador do vírus (Galán-Huerta et al. 2015).

Aedes aegypti tem comportamento e ecologia que favorecem a transmissão epidêmica, porque a fêmea adulta se alimenta de sangue humano e durante um ciclo gonotrófico ela faz vários repastos, deposita seus ovos em reservatórios de água que

são locais de preferência para desenvolvimento das larvas e repousa dentro do domicílio com fácil acesso ao homem como hospedeiro (Galán-Huerta et al. 2015).

Aedes albopictus é zoofílico e antropofílico, agressivo, silencioso, ativo durante todo o dia e tem uma vida mais longa que outros mosquitos (acima de 8 semanas). Nas últimas décadas, ele se expandiu para áreas sabidamente livres de *Aedes*. Acredita-se que a maioria das novas introduções do *Aedes albopictus* seja pela presença dos ovos em madeiras e pneus que são exportados da Ásia para o resto do mundo. Os ovos do *Aedes albopictus* resistem às temperaturas baixas do inverno e eclodem no verão, porém as temperaturas baixas são desfavoráveis para o mosquito adulto (Galán-Huerta et al. 2015).

1.3 O vírus e sua replicação

A partícula do alfavírus de cerca de 60-70nm apresenta um envelope lipoprotéico no qual estão inseridas espículas glicoproteicas virais (E1+E2). O capsídeo tem simetria icosaédrica que envolve o genoma de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de polaridade positiva, que codifica as quatro proteínas não estruturais (NSP1-NSP4) e as três proteínas estruturais principais: capsídeo, envelopes de glicoproteínas (E1-E2) e E3 e 6k (Thiberville et al. 2013).

A terminação 5' do RNA genômico é capeada e a terminação 3' é poliadenilada e possui duas sequências de leitura aberta (ORF) contidas entre regiões não traduzidas 5' e 3', de 76 nucleotídeos. A ORF da terminação 5' é traduzida a partir do RNA genômico e codifica 1 poliproteína precursora de 4 proteínas não estruturais (NSP1-NSP4). A segunda ORF é traduzida a partir do RNA subgenômico 26S em 1 poliproteína precursora das proteínas estruturais: a proteína de capsídeo (C); 2 glicoproteínas de envelope (E1 e E2) e 2 pequenos peptídeos denominados E3 e 6k. A organização genômica segue a ordem 5'-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-C-E3-E2-6k-E1-poli (A)-3' (Jose et al. 2009).

O vírus adsorve à superfície da célula pela glicoproteína de envelope E2 e entra por endocitose; em pH ácido, a glicoproteína E1 promove a fusão do envelope viral com a membrana do endossoma liberando o nucleocapsídeo no citoplasma da célula hospedeira (Thiberville et al. 2013).

O RNA genômico serve como RNAm para a tradução da poliproteína p1234 precursora das proteínas não estruturais. A replicação do RNA ocorre via síntese de uma fita negativa de RNA complementar ao genoma (RNAc-). A fita de RNAc é usada

como molde para a síntese do RNA genômico e para transcrição do RNAm subgenômico 26s. A transcrição do RNA⁺ e do RNA⁻, este detectado somente nas fases iniciais, é regulada pelo processamento da poliproteína não estrutural p1234. No início da infecção a p1234 é clivada em NSP4 e p123. A NSP4 junto com a p123 funciona como replicase para formação de RNA negativo. Durante a replicação, quando a concentração de p23 está elevada, esse precursor é processado em NSP1 e p23 originando um complexo de polimerase que regula a síntese de RNA genômicos positivos e negativos. Em seguida, a p23 é processada em NSP2 e NSP3 resultando em um complexo da polimerase que produz apenas moléculas de RNA genômico positivas usando a fita negativa como molde. A NSP2 é responsável por regular essa fase. O RNAm serve como molde para tradução da poliproteína precursora C-pE2-6k-E1 das proteínas estruturais. A NSP2 cliva essa proteína em proteína de capsídeo C. A poliproteína pE2-6k-E1 é inserida à membrana do retículo endoplasmático e é processada em pE2 e E1 e chegam ao complexo de Golgi onde são glicosiladas e transportadas para a membrana plasmática. Antes de chegar à superfície da célula, a pE2 é clivada em E2 e E3. Os capsídeos e o RNA⁺, formados no citoplasma, migram para a membrana plasmática. A montagem do vírus ocorre pela ligação eletrostática do nucleocapsídeo ao RNA próximo à membrana citoplasmática. A partícula viral sai da célula por brotamento pela membrana citoplasmática adquirindo o envelope lipoprotéico (Jose et al. 2009).

1.4 Patogenia

A patogênese da infecção por VCHIK em humanos é ainda pouco conhecida, mas as recentes epidemias têm ajudado a fornecer informações sobre células e organismos envolvidos na replicação viral. Após a inoculação pelo mosquito infectado, o VCHIK entra diretamente nos capilares subcutâneos e infecta células susceptíveis na pele: macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, onde ocorre replicação (Sourisseau et al. 2007). Os vírus são transportados para um órgão linfóide secundário, onde infecta células migratórias, lança vírus na circulação linfática e segue para o sangue. Uma vez no sangue, o vírus atinge fígado, músculos, articulações e cérebro. Nestes tecidos, a infecção é associada a uma marcada infiltração de células mononucleares (Gállan-Huerta et al. 2015).

Durante a fase inicial da doença, altos títulos de VCHIK estão presentes no sangue, resultando em viremia que pode ser detectada pela reação da polimerase em

cadeia da transcrição reversa (RT-PCR). O resultado da resposta inflamatória coincide com a elevação de mediadores imunes seguido por infiltração de células imunes dentro das articulações e em torno dos tecidos (Burt et al. 2017).

Pacientes com FC aguda e crônica apresentam altas concentrações de citocinas e quimiocinas circulantes (Burt et al., 2017). Em um estudo de meta-análise, observou-se o aumento dos níveis plasmáticos de citocinas. Nesse estudo, a infecção por VCHIK resultou em aumento da concentração plasmática de várias citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e outras quimiocinas. Nesse mesmo estudo, foi observada associação da carga viral de VCHIK com artralgia e fase aguda da doença. Além disso, detectou-se mediadores inflamatórios específicos para vírus diferentes, como para VCHIK e vírus dengue (VDEN). VCHIK foi relacionado ao interferon- α , e VDEN ao fator de necrose tumoral- α (TNF). Diante da cocirculação dos vírus, na mesma área geográfica, esses achados poderão melhorar a precisão do prognóstico clínico nas fases iniciais das infecções virais (Teng et al. 2015).

Assim como as células T e B, células dendríticas, macrófagos, fibroblastos sinoviais, células endoteliais e miócitos estão envolvidas na patogênese da infecção VCHIK. Os osteoclastos humanos podem ser infectados pelo VCHIK, sofrendo efeito citopático, causando patologia articular e doença erosiva (Burt et al. 2017).

Pacientes infectados com VCHIK respondem com a produção de anticorpos na fase inicial da doença, podendo ser detectadas concentrações de imunoglobulina M (IgM) no início da infecção bem como imunoglobulina G (IgG) anti-VCHIK, neutralizantes, na segunda semana da doença. Os anticorpos são importantes para a depuração da infecção viral. Os anticorpos neutralizantes persistem por ao menos 21 meses e provavelmente por anos protegendo contra novas infecções por VCHIK (Burt et al. 2017).

Estudos têm sido realizados para melhor compreender a resposta imune inata e responder porque alguns pacientes desenvolvem artrite persistente. Três hipóteses têm sido discutidas para explicar a artrite crônica: 1- persistência da infecção viral; 2- persistência do ácido nucléico viral, o qual pode desencadear uma doença persistente; e 3- desencadeamento de uma persistente resposta imune. Nenhuma dessas hipóteses foi comprovada, necessitando de estudos adicionais para maior esclarecimento da patogenia da infecção pelo VCHIK. (Burt et al. 2017).

1.5 Diagnóstico

A FC é diagnosticada com base em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, como pode ser visto na figura 1 (Burt et al. 2012). Uma doença febril de início agudo e grave artralgia ou artrite, não explicada por outra condição médica, é considerado um caso suspeito de VCHIK. Se o paciente tiver morado ou visitado áreas em epidemia, torna-se um caso provável (Caglioti et al. 2013).

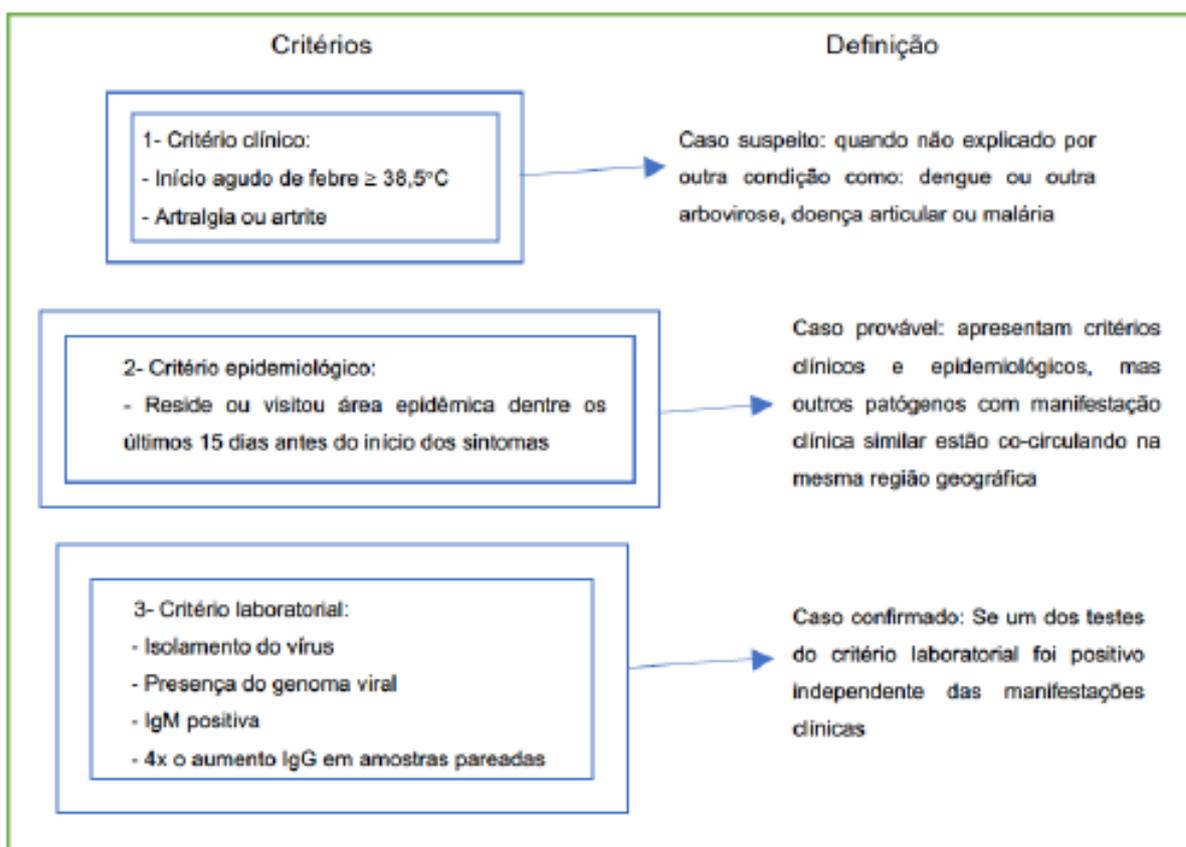


Figura 1 – Critério diagnóstico da infecção por VCHIK (adaptado: Burt et al., 2012).

A maioria dos pacientes suspeitos vivem em área endêmica do VDEN, onde a chance de erro no diagnóstico clínico é grande. A confirmação laboratorial rápida é fundamental para a condução clínico terapêutica adequada e para o início de respostas de ações de controle. O principal achado laboratorial é a linfopenia e quando está menor que 1000 por milímetro cúbico está possivelmente associada à viremia. Outras alterações laboratoriais consistem em trombocitopenia, aumento de transaminases e hipocalcemia. (Weaver e Lecuir, 2015)

Existem três tipos de testes laboratoriais principais para o diagnóstico da infecção pelo VCHIK: 1- isolamento viral; 2- RT-PCR; e 3- sorologia (Gálan-Huerta et al. 2015).

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 obtidas fora da fase aguda, o diagnóstico é confirmado pelos marcadores da resposta imune, as imunoglobulinas. (Burt et al. 2012).

1.5.1 Isolamento viral

É uma técnica capaz de 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 (≤ 8 dias). O soro obtido de sangue total colhido durante a primeira semana de doença deve ser transportado refrigerado o mais rapidamente possível, dentro de 48 horas, para o laboratório (PAHO, 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 3 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 (Burt et al. 2012). O isolamento deve ser confirmado por imunofluorescência indireta utilizando antissoro do VCHIK específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão de cérebro de rato. O isolamento do vírus pode ser realizado em laboratório de biossegurança nível 3 para reduzir o risco de transmissão viral.

1.5.2 RT-PCR

A reação da polimerase em cadeia é uma técnica de biologia molecular empregada para obter-se amplificação exponencial 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. A fita de DNA complementar sintetizada servirá de molde para a reação da polimerase em cadeia (Huggett et al. 2005).

Após início dos sintomas de FC, a carga viral pode rapidamente chegar a 10^8 cópias do genoma por mililitro de sangue, até no máximo $2,5 \times 10^8$ cópias por ml em neonatos (Gérardin et al., 2008; Weaver e Lecuit, 2015). Durante os primeiros 5 dias de infecção, o genoma do vírus pode ser detectado no sangue pela RT-PCR (figura 2). O vírus também pode ser detectado no líquido cefalorraquidiano (LCR) de crianças com doença neurológica associada (Ritz et al. 2015) e em líquido das vesículas de neonatos com lesões de pele bolhosa (Le Bomin et al. 2008). 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 e Lecuit, 2015).

Diversos ensaios de RT-PCR para a detecção de RNA de VCHIK foram publicados na literatura. A reação da polimerase em cadeia em tempo real com ensaios fechados deve ser utilizada devido à sua maior sensibilidade e menor risco de contaminação (CDC, 2006). Levando em consideração a sensibilidade, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) recomenda o uso de protocolos do RT-PCR VCHIK do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e do Instituto Pasteur. Soro de sangue total é utilizado para os testes de reação da polimerase em cadeia, assim como o isolamento do vírus (Galan-Huéta et al. 2015).

1.5.3 Sorologia

O soro obtido a partir de sangue total é utilizado em *enzyme-like-immunosorbent assay* (ELISA) e teste de neutralização por redução de placas (PRNT). A amostra de sangue deve ser transportada entre 2 e 8°C, não congelada. IgM anti-VCHIK é detectada 3 a 8 dias após o início dos sintomas e pode persistir por meses até 2 anos (figura 2). IgG anti-VCHIK é detectada a partir de 4 a 10 dias do início dos sintomas e pode persistir por anos e possivelmente pelo resto da vida (Weaver e Lecuit, 2015). Para excluir o diagnóstico, as amostras da fase convalescentes devem ser obtidas em pacientes cujas amostras na fase aguda testem negativas (PAHO, 2011). Embora a melhoria dos testes tenha reduzido a possibilidade de reação cruzada entre alguns membros do sorogrupo do vírus da Floresta Semliki (como por exemplo vírus Mayaro), a sorologia ainda pode ser útil para garantir a confirmação diagnóstica pelo aumento em 4 títulos de IgG por pareamento das amostras. Em áreas onde VCHIK e outros alfavírus coexistem, o PRNT torna-se necessário para confirmar o diagnóstico (LaBeaud et al. 2015). Testes de PRNT,

utilizados para confirmar o MAC-ELISA ou demonstrar um aumento de 4 vezes em amostras nas fases agudas e convalescentes, deve sempre incluir outros vírus como o vírus Mayaro para validar a especificidade da reação. O PRNT é necessário para confirmar uma infecção recente com VCHIK, mas em situações em que não estiver disponível, outros testes sorológicos (por exemplo, inibição da hemaglutinação) podem ser usados para identificar uma infecção recente com alfavírus (PAHO, 2011).

A determinação da IgM pode ser feita por diferentes técnicas comercialmente disponíveis. Porém, deve-se levar em conta que uma melhor sensibilidade é obtida através de técnicas que usam o vírus completo como antígeno comparada àquelas que usam proteínas recombinantes. Uma vez que os primeiros kits comercialmente disponíveis tiveram resultados ruins, recomenda-se que as técnicas *in house* para IgM/IgG ELISA sejam implementadas usando o antígeno viral purificado (PAHO, 2011).

A cocirculação de várias doenças transmitidas pelo *Aedes* com epidemiologia similar e frequentemente resultando em doença febril indistinguível torna urgente a necessidade de testes rápidos para diferenciação diagnóstica. A detecção de anticorpos pode diferenciar entre alfavírus (VCHIK, encefalite equina Venezuela, Mayaro e vírus "Ross River) e flavivírus (VDEN, vírus Zika [VZIK], febre amarela, febre do oeste do Nilo e encefalite viral japonesa). Como a RT-PCR, a glicoproteína não estrutural 1 (NS1) é um teste confiável detectando a fase aguda da infecção, porém não está disponível para todos os vírus. Um outro fator que confunde o diagnóstico é o aumento do uso de vacinas da dengue, febre amarela e encefalite japonesa. É urgente a necessidade de desenvolver teste diagnóstico multiplex sensível e específico que seja confiável para fazer o diagnóstico diferencial entre esses vírus (Wilder-Smith et al. 2016).

O quadro 1 descreve os testes ideais que devem ser realizados de acordo com os diversos contextos epidemiológicos.

Quadro 1 – Testes diagnósticos para infecção de VCHIK em diferentes cenários epidemiológicos.

Cenário Epidemiológico	Testes a serem realizados	Amostras para testar
Nenhum sinal de transmissão	IgM ELISA, IgG ELISA	<ul style="list-style-type: none"> - Todas as amostras de pacientes apresentando doença clinicamente compatível. - Protocolo Unidades Sentinelas que utilizam o teste NS1 para dengue.
Doença VCHIK suspeita	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR em tempo real, isolamento de vírus, PRNT	<ul style="list-style-type: none"> - Todas as amostras de pacientes apresentando doença clinicamente compatível. - Protocolo Unidades Sentinelas que utilizam o teste NS1 para dengue.
Transmissão continuada	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR em tempo real, isolamento de vírus limitada	<ul style="list-style-type: none"> - 10% de amostras de casos clássicos de VCHIK. - Amostras de todos os casos atípicos e/ou graves. - Grupos de risco: maiores de 65 anos, menores de 15 anos, gestantes e pacientes com comorbidades.

Quadro 1 – Testes diagnósticos para infecção de VCHIK em diferentes cenários epidemiológicos. (continuação)

Cenário Epidemiológico	Testes a serem realizados	Amostras para testar
Epidemias periódicas (uma vez que VCHIK foi detectado em uma área) ou vigilância ativa em áreas próximas a transmissão de VCHIK	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR em tempo real, isolamento limitado de vírus	<ul style="list-style-type: none"> - 10% de amostras de casos clássicos de VCHIK. - Amostras de todos os casos atípicos e/ou graves. - Grupos de risco: maiores de 65 anos, menores de 15 anos, gestantes e pacientes com comorbidades.

Fonte: Adaptado de CDC e OPAS (2011).

A viremia e a resposta de anticorpos típicos de seres humanos são ilustradas na figura 2, e o quadro 2 descreve os resultados típicos de amostras de teste em vários intervalos de tempo.

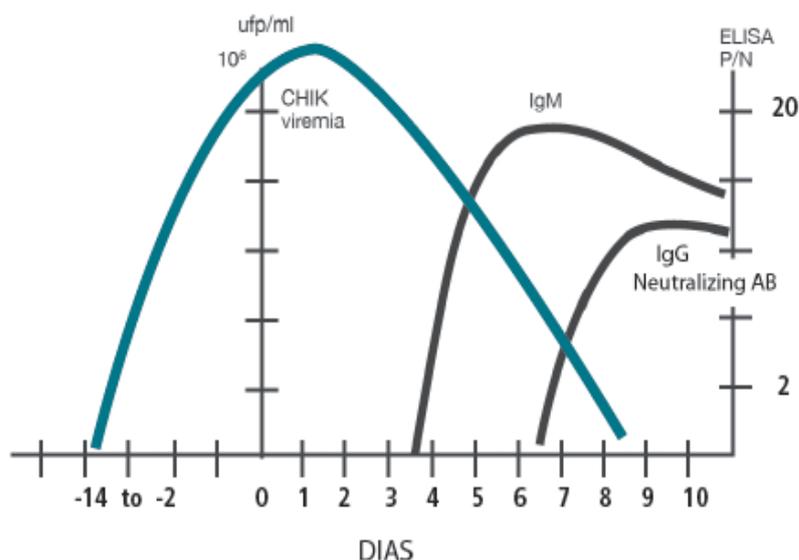


Figura 2 – Curva de anticorpos anti-VCHIK e carga viral VCHIK (Adaptado de CDC e OPAS, 2011).

Quadro 2 – Resultados de testes diagnósticos de acordo com tempo de doença.

Dias após o início da doença	Teste de vírus	Teste de anticorpos
Dia 1-3	RT-PCR =Positivo Isolamento =Positivo	IgM =Negativo PRNT =Negativo
Dia 4-8	RT-PCR =Positivo Isolamento =Negativo	IgM =Positivo PRNT =Negativo
> Dia 8	RT-PCR =Negativo Isolamento =Negativo	IgM =Positivo PRNT =Positivo

Fonte: Adaptado de CDC e OPAS (2011).

1.6 Diagnóstico Diferencial:

O diagnóstico diferencial de FC é feito com outras doenças febris agudas associadas à artralgia. Atualmente, dengue constitui no principal diagnóstico diferencial (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011). Os diagnósticos diferenciais são:

- Malária: história de exposição em áreas de transmissão, periodicidade da febre, paroxismos, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepato ou esplenomegalia;
- Dengue: febre e duas ou mais das seguintes manifestações: dor ocular ou retroorbitária, cefaleia, exantema, mialgia, artralgia, leucopenia, ou manifestações hemorrágicas;
- Leptospirose: mialgia intensa em panturrilha, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival, história de exposição a águas contaminadas;
- Febre reumática: poliartrite migratória de grandes articulações e história de infecções de garganta. Considerar os critérios de Jones para a febre reumática e evidência por infecção prévia pelo *Streptococcus sp.*;
- Artrite séptica: leucocitose, derrame articular, acometimento de grandes articulações e história de trauma;
- Zika: febre baixa, exantema pruriginoso, cefaleia, artralgia em extremidades distais, mialgia e conjuntivite não purulenta. Entretanto, na infecção por Chikungunya observa-se temperaturas mais elevadas e artralgia mais intensa com acometimento de coluna axial.
- Mayaro: muito parecido com a Chikungunya, porque também é um alfavírus, da família *Togaviridae*. As manifestações clínicas são mais intensas na FC.

O quadro 3 mostra a diferença entre os três vírus circulantes, no momento, no Brasil.

Quadro 3 – Diagnóstico diferencial entre dengue, Zika e Chikungunya.

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	>38°C	Sem febre ou subfebril ($\leq 38^{\circ}\text{C}$)	Febre alta ($>38^{\circ}\text{C}$)
Duração	4-7 dias	1-2 dias subfebril	2-3 dias
Rash	Surge a partir do 4º dia	Surge no 1º ou 2º dias	Surge 2-5 dias
Frequência	30-50% dos casos	90-100% dos casos	50% dos casos
Mialgia	+++	++	+
Artralgia	+	++	+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Edema de articulação	Raro	Frequente e leve intensidade	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50-90% dos casos	30%
Cefaléia	+++	++	++
Hipertrofia ganglionar	+	+++	++
Discrasia hemorrágica	++	Ausente	+
Risco de morte	+++	+*	++
Acometimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	+++	+++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+++	Ausente (raro)	++

*Pode haver risco de morte nos casos neurológicos com síndrome de Guillan Barré ou para crianças com malformações graves.

Fonte: Brito e Cordeiro, 2016

1.7 Manifestações Clínicas:

A FC é caracterizada por um início súbito de febre alta (39°C) acompanhada de artralgia grave a moderada. Outros sinais e sintomas podem estar presentes como: cefaleia, mialgia, náuseas, vômitos, poliartrite, exantema e conjuntivite (quadro 4) (PAHO, 2011).

Quadro 4 – Frequência dos sintomas de VCHIK na fase aguda.

Sinais ou sintomas	Faixa de frequência (% de pacientes sintomáticos)
Febre	76-100
Poliartralgia	71-100
Cefaleia	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

* Segundo os estudos de Borgherini et al, 2007; Staikowsky et al, 2008; Staikowsky et al, 2009; Rezza et al, 2007).

Fonte: CDC

Muitas vezes a FC é confundida com dengue, principalmente em locais de co-circulação do vírus, mas ao contrário da dengue, a artralgia pode persistir por anos e ser incapacitante. Também ao contrário de outras arboviroses, a maioria dos casos são sintomáticos, podendo chegar a uma taxa de ataque superior a 50% durante epidemias (Wilder-Smith et al. 2016). Alguns estudos mostram 70% dos casos com infecção sintomática. Dessa forma, o número de pacientes que necessitarão de atendimento será elevado, gerando sobrecarga nos serviços de saúde (MS, SVS. 2017). Infecção assintomática provavelmente ocorre, mas sua prevalência não é conhecida (Rajapakse et al., 2009). Estudos mostram diferenças na proporção dos casos assintomáticos, como Burt (2012) que relata 3-25% de casos assintomáticos, enquanto Weaven e Lecuit (2015) relatam menos de 15% dos casos.

O período de incubação intrínseco, que ocorre no ser humano, é em média de três a sete dias (podendo variar de 1 a 12 dias). O extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média dez dias. O período de viremia no ser humano pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes do início dos sintomas, podendo perdurar por mais oito dias (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011)

A doença pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica. Após o período de incubação inicia-se a fase aguda ou febril, que dura até o 14º dia. Alguns pacientes evoluem com persistência das dores articulares após a fase aguda, caracterizando o início da fase subaguda, com duração de até três meses. Quando a duração dos sintomas persiste além dos três meses atinge a fase crônica. Nestas fases, algumas manifestações clínicas podem variar de acordo com o sexo e a idade. Exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais parecem estar mais associados ao sexo feminino. Dor articular, edema e maior duração da febre são mais prevalentes quanto maior for a idade do paciente (figura 3) (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

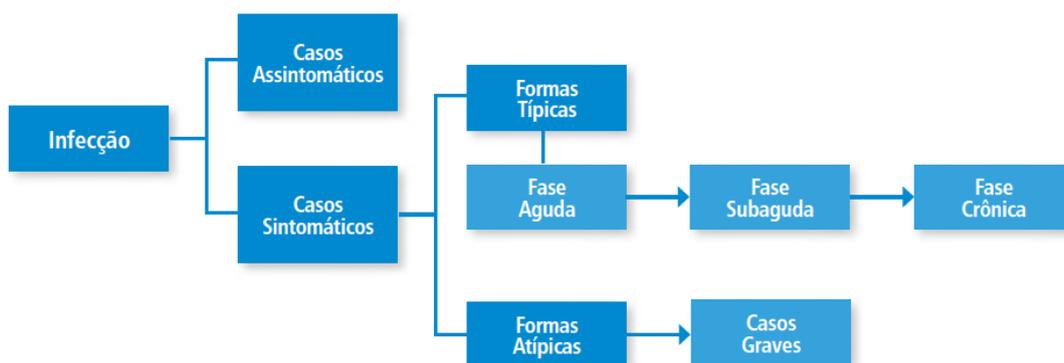


Figura 3 – Espectro clínico Chikungunya (Fonte: SVS/MS, 2017).

Na região das Américas, até o momento, a letalidade por Chikungunya é menor do que a observada por dengue. Entretanto, no Brasil, o número de óbitos VCHIK é alto, e a letalidade tem se mostrado maior do que em outras regiões das Américas. Acredita-se que isso ocorra em razão do número de casos da doença, que pode estar subestimado. Os casos graves e óbitos ocorrem com maior frequência em pacientes com comorbidades e em extremos de idade (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

1.7.1 Fase aguda ou febril

É caracterizada por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia, acompanhada de dores nas costas, exantema (presente em mais de 50% dos casos), cefaleia e fadiga com duração média de sete dias (MS, SVS. 2017 PAHO/CDC. 2011).

A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, possui curta duração, porém a queda da temperatura não é associada à piora dos sintomas como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos casos. É poliarticular, bilateral e simétrica, mas pode haver assimetria. Acomete grandes e pequenas articulações e abrange com maior frequência as regiões mais distais. Edema pode estar presente e associado à tenossinovite. Os pacientes ficam incapacitados devido à dor, edema e rigidez. Muitos pacientes ficam incapacitados de fazer tarefas do dia a dia e de irem ao trabalho, muitas vezes ficando restritos ao leito (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

O exantema geralmente macular ou maculopapular, acomete cerca da metade dos doentes e surge do 2º ao 5º dia após a início da febre. Atinge principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas e plantas), podendo atingir a face. O prurido está presente em 25% dos casos e pode ser generalizado ou localizado na região palmo-plantar. Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas como dematite esfoliativa, lesões vesicobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, eritema nodoso e úlceras orais. Em recém-nascidos (RNs) e lactentes, as lesões vesicobolhosas são as manifestações dermatológicas mais frequentes (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

Formas graves da infecção aguda têm sido observadas em diferentes grupos etários, não apenas em pacientes idosos. Essas formas envolvem sistema nervoso central, respiratório e urinário. Ocasionalmente, a descompensação de doença crônica pré-existente, particularmente cardiovascular, respiratória, renal e doença autoimune podem ocorrer (Renault et al. 2007).

A FC é autolimitada e os sintomas da fase aguda se resolvem em 1 a 2 semanas. Porém, a poliartralgia é recorrente em 30 a 40% dos casos podendo durar anos (Cunha e Trinta, 2017).

1.7.2 Fase sub-aguda

Esta fase começa após 21 dias das manifestações clínicas e continua por 3 meses. Apenas uma pequena proporção de pacientes fica completamente assintomático após 2 a 3 semanas seguidas do início da doença. Muitos pacientes apresentam uma melhora clínica e logo após apresentam recaída. O que parece ocorrer é que esses pacientes apresentam recrudescência de manifestações clínicas pré-existentes (Cunha e Trinta, 2017).

Muitos estudos têm indicado que as manifestações clínicas persistem em 50 a 90% dos pacientes após a segunda e terceira semana. A porcentagem varia de acordo com a idade dos indivíduos afetados, sendo mais frequentes naqueles com mais de 40 anos e mulheres. Além disso, fatores como a intensidade das manifestações clínicas na fase aguda (febre alta, artrite em mais de 6 articulações, depressão e viremia alta), falta de repouso nos primeiros dias da doença e a existência prévia de comorbidades musculoesqueléticas contribuem para a persistência das manifestações clínicas (Cunha e Trinta, 2017).

Durante essa fase um conjunto de manifestações clínicas não específicas podem ocorrer, como: fadiga crônica, hipo ou hipercromia, alopecia, descompensação de doenças endócrinas e metabólicas, descompensação de outras doenças crônicas preexistentes, tais como hipertensão arterial sistêmica, depressão e ansiedade (Simon et al. 2015).

Caso os sintomas persistam por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

1.7.3 Fase crônica

As principais manifestações clínicas dessa fase são dor articular, musculoesquelética e neuropática. A prevalência dessa fase é bem variável entre os estudos, sendo relatado acometimento de até mais da metade dos pacientes. 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 (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

O sintoma mais comum é o acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizada por dor com ou sem edema, limitação do movimento, deformidade e ausência de eritema. Normalmente, é poliarticular e simétrico. Alguns pacientes poderão evoluir com

artropatia destrutiva semelhante à artrite psoriática ou rematoide (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

Outras manifestações descritas são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de *Raynaud*, alterações cerebelares, distúrbio 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; PAHO/CDC. 2011).

1.7.4 Manifestações Atípicas

A FC é considerada uma condição benigna, tendo como seu principal problema as manifestações reumatológicas. Porém, muitas manifestações atípicas têm sido relatadas na literatura (Kajapakse et al. 2009).

As principais manifestações atípicas relatadas são: neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, renais, oculares, transmissão vertical e outras (quadro 5).

Quadro 5 – Formas atípicas da doença por VCHIK.

Sistemas/Órgãos	Manifestações clínicas atípicas
Nervoso	Meningoencefalite, encefalite, encefalopatia, convulsão, neuropatia, síndrome cerebelar, síndrome de Guillan Barré
Cardiovascular	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica
Renal	nefrite, insuficiência renal
Cutâneo	Hiperpigmentação, dermatoses vesicobolhosas, ulcerações aftosas, exantema maculopapular, úlceras penianas e escrotais
Ocular	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte
Transmissão vertical	Morte fetal, meningoencefalite, CIVD
Outros	Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, insuficiência adrenal, SIADH.

Fonte: Adaptado Rajapakse et al. 2009

Todo paciente que apresentar sinais clínicos e/ou laboratoriais em que há necessidade de internação em terapia intensiva ou risco de morte deve ser considerado como forma grave da doença. As formas graves acometem mais frequentemente pacientes com comorbidades, crianças, pacientes acima de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos como aspirina, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses. As manifestações atípicas estão associadas ao maior risco de evolução para óbito (MS,SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

A morbidade dessas complicações provavelmente é significativa, especialmente em momentos de epidemia, quando as infecções VCHIK se espalham rapidamente. Além disso a análise da mortalidade, nos tempos de epidemia, mostrou que houve um aumento nos casos de óbito, mas não diretamente atribuídos à doença. A infecção VCHIK não deve ser considerada uma doença com curso benigno (Rajapakse et al. 2009).

1.8 Tratamento:

Não existe fármaco antiviral específico para o tratamento VCHIK. O tratamento sintomático é recomendado após exclusão de condições mais graves como malária, dengue e infecções bacterianas (PAHO, 2011). O tratamento segundo as fases da FC é descrito a seguir.

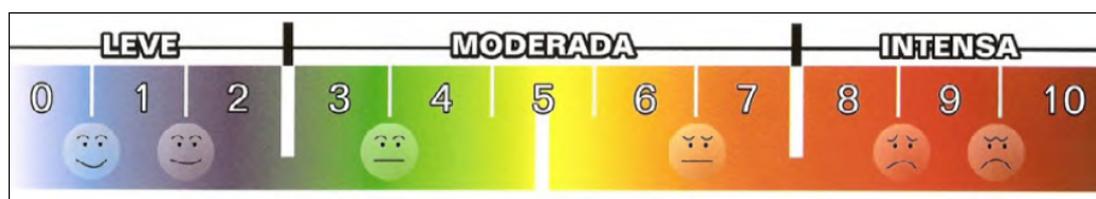
1.8.1 Fase aguda:

Tratamento sintomático e de suporte, consistindo de repouso, uso de antitérmico e analgésico, como dipirona e paracetamol, para alívio da febre e dor. Os pacientes devem ser orientados a aumentar a ingestão de líquidos e repor perdas hídricas decorrentes de vômitos, sudorese profusa e aumento de perdas insensíveis. Recomenda-se o uso de compressas frias de 4 em 4 horas por 20 minutos nas articulações como medida analgésica (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

Existe forte componente inflamatório na dor articular, porém os anti-inflamatórios não esteroides não devem ser utilizados na fase aguda devido ao risco de sangramento e lesão renal. Os corticoides não são recomendados devido ao risco de complicações (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

O tratamento da dor na fase aguda segue recomendações que foram baseadas num protocolo desenvolvido por uma equipe multiprofissional (Brito et al., 2016). O

protocolo é baseado em uma escala visual analógica (EVA) da dor, na qual a intensidade da dor varia de 0 a 10 (figura 4). Diante do stress da doença, o paciente pode superestimar a dor, recomenda-se uma avaliação de exame físico por um médico complementando a escala da dor que pode ser realizada por qualquer profissional de saúde (Cunha e Trinta, 2017).



Fonte: <<http://www.colunasp.com.br/questionarios/eva-escala-visual-analogica/>>.

Figura 4 – Escala analógica virtual (MS, SVS. 2017)

O tratamento é detalhado a seguir:

- Dor de leve intensidade (EVA 1 a 3): dipirona ou paracetamol devem ser prescritos em doses regulares e não “se necessário” (Brito et al., 2016);
- Dor moderada (EVA 4 a 6): dipirona e paracetamol devem ser prescritos conjuntamente sempre em horários fixos intercalados a cada 3 horas (Brito et al., 2016);
- Dor moderada a intensa (EVA ≥ 4):
 - pacientes com dor persistente, poliarticular e incapacitante podem necessitar de medicação venosa (Brito et al. 2016);
 - tramadol pode ser administrado diante da persistência da dor e em caso de alergia à dipirona (Brito et al. 2016);
- Dor intensa (EVA 7 a 10): além dos analgésicos já descritos deve-se associar um opioide. O tramadol é uma boa escolha quando se suspeita de componente neuropático nas dores intensas (Brito et al. 2016);
- Dor neuropática: uso de fármacos moduladores da atividade excitatória do sistema nervoso, como amitriptilina (não pode ser usada em idosos por causar sonolência e pacientes cardiopatas por causar arritmia cardíaca) ou gabapentina (opção para idosos e paciente cardiopata), mas também deve ter seu uso criterioso monitorando o grau de sedação e sonolência (Brito et al. 2016). Se a dor intensa persiste e a dor neuropática é afastada, o uso de corticoide ou anti-inflamatório

não esteroide deve ser considerados porque nesse momento a doença já terá 2 a 3 semanas de evolução (Cunha e Trinta, 2017).

Cerca de 30% dos pacientes podem apresentar componente de dor neuropática associada à dor articular, que não responderá aos analgésicos habituais. É recomendado que sejam pesquisados sinais e sintomas de sensibilização central nos pacientes com dores moderadas (EVA 4 a 6) e intensas (EVA 7 a 10). Uma forma de fazer essa pesquisa é por meio do questionário de dor neuropática: composto por duas questões realizadas por entrevista e duas questões de exame físico, totalizando dez respostas. Caso 4 ou mais respostas sejam positivas, provavelmente o paciente apresenta dor neuropática (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

1.8.2 Fases sub-aguda e crônica

As dores articulares persistentes requerem uma abordagem adequada. No caso de dor de leve intensidade (EVA 1 a 3), os anti-inflamatórios não esteroides são a primeira opção terapêutica. Caso a dor persista, corticoide deve ser prescrito em dose anti-inflamatória (Cunha e Trinta, 2017).

O uso de corticoide é indicado de início quando a avaliação da dor é de moderada a intensa, baseado na escala (EVA) (Brito et al. 2016).

Devido ao número limitado de trabalhos sobre o tratamento da fase crônica da infecção VCHIK, o uso de muitos fármacos na fase crônica têm sido realizado com base em experiência em doenças reumáticas crônicas (MS, SVS.2017).

O fármaco recomendado para uso na fase crônica é a hidroxicloroquina por seu efeito antiinflamatório e ação antiviral, porém seu uso é controverso por apresentar efeitos adversos e por não haver estudos que mostrem realmente sua eficácia no tratamento da dor nesses pacientes. Na verdade, o que se tem é a experiência no uso da hidroxicloroquina em doenças reumáticas (Cunha e Trinta, 2017). Caso persista a dor (EVA > 4), associa-se sulfassalazina. Se EVA persistir > 4, deve-se trocar a associação por metotrexato (MS, SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

1.8.3 Tratamento não farmacológico

O tratamento fisioterápico deve ser considerado desde a fase aguda, podendo ser associado à crioterapia como medida analgésica.

O apoio psicológico é importante em todas as fases dessa doença como forma de aliviar o sofrimento trazido pelo estado de dor e edemas crônicos em consequência do longo período de adoecimento (MS,SVS. 2017; PAHO/CDC. 2011).

1.9 Transmissão vertical do Vírus Chikungunya:

Estima-se que de cerca de 2.1×10^8 gestantes anualmente em todo o mundo, 90% estão em áreas onde as arboviroses são endêmicas ou epidêmicas, enquanto as 10% restantes podem ser expostas ao vírus esporadicamente em decorrência do número cada vez maior de gestantes que viajam no mundo todo. Cerca de 10% de gestantes foram infectadas por VVCHIK na Ilha da Reunião durante a epidemia 2005-06, e 2-8% de gestantes brasileiras tiveram evidência sorológica de infecção pelo VDEN na epidemia 2008-09. Em abril 2017, aproximadamente 17.000 grávidas foram infectadas por VZIK somente no Brasil. Considerando que as infecções por arbovírus são subdiagnosticadas e subnotificadas em áreas endêmicas, o atual número de casos de gestantes infectadas é muito maior (Charlier et al. 2017).

Além da transmissão horizontal por intermédio da picada do mosquito, a infecção pelo VCHIK pode ser transmitida verticalmente, e a transmissão do vírus da mãe para o filho geralmente leva a uma doença neonatal grave, principalmente encefalite, que pode causar deficiências ao longo da vida (Ritz et al. 2015).

A transmissão vertical foi descrita pela primeira vez em junho de 2005 na epidemia VCHIK que afetou mais de um terço da população na Ilha da Reunião, no período de março de 2005 a dezembro de 2006 (Gérardin et al. 2008).

1.9.1 Patogenia da transmissão vertical do vírus Chikungunya

A contaminação intraparto sem infecção placentária é uma consequência direta da viremia materna e da susceptibilidade fetal ou neonatal a um determinado arbovírus. Essa contaminação intraparto foi bem documentada para o VCHIK que ao contrário do VZIK, parece incapaz de infectar a placenta. Portanto, o VCHIK não seria transmitido ao feto na ausência de rupturas placentárias que permitem uma transferência de sangue materno para a circulação fetal. Em alguns estudos experimentais não foi detectada replicação viral na placenta das mães virêmicas; e o sinciciotrofoblasto foi refratário *in vitro*. Esses achados foram fundamentados nas infecções em modelos de camundongos, cujas placentas constituíram barreira ao

VCHIK protegendo os fetos altamente susceptíveis à infecção, apesar da alta viremia materna (Courdec et al. 2008; Gérardin et al. 2008)

No entanto, o genoma do VCHIK já foi encontrado no líquido amniótico, na placenta e no cérebro de casos de aborto, antes de 16 semanas de idade gestacional, ocorridos na Ilha da Reunião. A contaminação do líquido amniótico por sangue materno durante a amniocentese foi excluída porque não foi detectado VCHIK no sangue materno no momento do diagnóstico da perda fetal. O diagnóstico de FC na mãe foi confirmado pela detecção do genoma viral por RT-PCR no sangue materno 2 semanas antes do diagnóstico da perda fetal. A presença do genoma viral na placenta e no líquido amniótico confirma a transmissão transplacentária do VCHIK e sua persistência após a morte fetal. A presença do genoma viral no líquido amniótico é provavelmente devido à excreção urinária do vírus pelo feto infectado. Sua presença na placenta confirma que a replicação viral não é sensível à reação imune materna. O papel direto do vírus no feto deverá ser confirmado pela repetição de tais observações e pela detecção intracelular do vírus nos tecidos fetais (cérebro, fígado e outros). A presença do vírus em neurônios confirmaria seu neurotropismo, que parece ser responsável pelas manifestações neurológicas nos recém-nascidos (Touret et al. 2006).

Logo, uma passagem transplacentária do vírus na infecção em humanos parece provável, embora a sua fisiopatologia permaneça desconhecida. (Lenglet et al. 2006)

1.9.2 *Vírus Chikungunya na gestante*

As infecções por arbovírus durante a gestação podem expor as mulheres a três riscos distintos: infecção mais grave na gestante em relação ao geral da população adulta; transmissão da infecção antes do parto levando a consequências deletérias para a gestante e no feto, incluindo efeitos teratogênicos; transmissão da infecção durante o parto resultando em doença neonatal grave (Coudec et al. 2008).

A gravidez não foi associada como condição que precipita formas graves de infecção pelo VCHIK. As consequências da infecção VCHIK durante a gestação para a mãe e para o feto foram investigadas na Ilha da Reunião, onde não foram encontrados dados robustos que associassem a exposição ao VCHIK no 1º trimestre da gestação a um risco aumentado de aborto espontâneo, nem a qualquer tipo de malformação congênita (Fritel et al. 2010). No 2º trimestre, VCHIK foi associado a três

abortos com confirmação laboratorial sorológica e/ou molecular no sangue, líquido amniótico e cérebro fetal (Touret et al. 2006). No 3º trimestre, embora tenham sido relatados 14 casos de natimortos associados a VCHIK na gestação, nenhum deles teve confirmação laboratorial (Gérardin et al. 2008; Fritel et al. 2010), o que suporta a hipótese de não permissividade da placenta humana ao VCHIK como sugerido em modelos experimentais (Couderc et al. 2008).

O risco de transmissão fetal antes de 22 semanas parece raro, mas quando ocorre é grave. Após 22 semanas de idade gestacional, os casos de infecção neonatal foram registrados unicamente em RNs de mulheres em período virêmico. (Lenglet et al. 2006)

Baseado em sorologias positivas em RNs na epidemia VCHIK no Sri Lanka foi encontrado transmissão vertical nos 1º, 2º e 3º trimestres de gestação. Quando o parto ocorreu 4 semanas ou mais depois da infecção pelo VCHIK, os bebês pareciam não afetados, isto é, a infecção parecia inofensiva para os RNs infectados no 1º e 2º trimestres. No entanto, sérias consequências foram encontradas nos RNs cujas mães tinham viremia no momento do parto. Nesse mesmo estudo, eles não investigaram o papel do VCHIK na causa do aborto embora tenham observado um caso que ocorreu numa gestante com doença aguda pelo VCHIK, sem investigação laboratorial (Senanayake et al. 2009).

Os estudos da Ilha da Reunião, demonstraram que o VCHIK pode ser transmitido verticalmente em cerca de 50% dos casos, quando a gestante tem alta carga viral durante a fase inicial do trabalho de parto. Desacelerações da frequência cardíaca fetal e líquido amniótico meconial são comuns durante o trabalho de parto dessas gestantes com viremia. Nem o adiamento do parto nem o parto cesáreo protegeram o feto da infecção (Gérardin et al. 2008).

Não há risco aumentado de hipertensão, diabetes mellitus, restrição do crescimento intrauterino em gestantes com FC (Fritel et al. 2010). Ao contrário do que acontece na infecção por VDEN, não há risco de hemorragias, como descolamento prematuro de placenta, parto prematuro e baixo peso ao nascimento (Friedmann et al. 2014).

Gestantes com quadro clínico de sepse induzida pelo VCHIK, alta incidência de pré-eclampsia, um relato de aborto, retardo do nascimento com inibição do trabalho

de parto resultando em ausência de transmissão vertical, foram relatados em um estudo na Colômbia (Escobar et al. 2017).

As manifestações clínicas da FC, mais frequentes, nas gestantes são poliartralgia, exantema, mialgia e febre, não diferenciando clinicamente a paciente gestante da não gestante (Escobar et al. 2017).

1.9.3 Vírus Chikungunya no recém-nascido

O que se tem de conhecimento sobre as características clínicas da FC no RN foi adquirido após um estudo de série de casos (Ramful et al. 2007), estudos de coorte (Gérardin et al. 2014; Ramful et al. 2014) e um estudo seccional (Gérardin et al. 2008) na Ilha da Reunião.

As crianças que são infectadas no período periparto com VCHIK, nascem com viremia muito baixa ou mesmo indetectável, o que torna improvável a hipótese de microtransfusão placentária, uma vez que a viremia neonatal esperada deveria ser próxima à da mãe. Em média, é preciso de 3-7 dias para a carga viral VCHIK transmitida ao nascimento chegar a um nível suficiente para causar doença clínica (Gérardin et al. 2008).

A infecção neonatal pode ser grave, manifestando-se com encefalite em 53% dos casos e necessitando de unidade de terapia intensiva (UTI) (Charlier et al. 2017). Os RNs apresentam-se quase que invariavelmente com febre, dor e dificuldade de sucção. Outros sintomas comuns incluem edema de membros inferiores, petéquias e exantema. Ramful (2007) evidenciou no seu estudo de série de casos, quadro clínico de miocardiopatia associada à hipertrofia ventricular, derrame pericárdico, alteração de repolarização e aneurisma coronariano. A hiperpigmentação e o exantema maculopapular são as manifestações dermatológicas mais comumente documentadas na infecção VCHIK (Inamadar et al. 2008). A presença da hiperpigmentação leva a uma forte suspeição do diagnóstico da FC e suas principais localizações são em região central da face, tronco e ombros, podendo persistir por semanas a meses. As lesões vesicobolhosas são observadas mais frequentemente em recém-nascidos e podem aparecer quatro dias após o início da doença (Seetharam et al. 2012; Economopoulou et al. 2009). Trombocitopenia, linfopenia e aumento leve a moderado de enzimas hepáticas também são frequentes (Ramful et al. 2007; Gérardin et al. 2008; Villamil-Gomez et al. 2015). Essa apresentação é

difícilmente diferenciada de sepse bacteriana, e o diagnóstico é um desafio quando a infecção materna não foi diagnosticada.

Complicações graves que ameaçam a vida podem ser observadas em dois principais quadros clínicos: VCHIK associada à doença neurológica, que consiste em encefalite, e disfunção de múltiplos órgãos, que consiste em falência circulatória, letargia, hemorragia por coagulação intravascular disseminada (CIVD), uremia e citólise. Essas graves manifestações requerem ventilação mecânica, aminas vasoativas e transfusão de concentrado de plaquetas e hemácias (Gérardin et al., 2008). As complicações neurológicas da infecção VCHIK no RN podem ter grave efeito no desenvolvimento pós-natal (Charlier et al. 2017). Fatores de risco para doença grave são imaturidade e baixo peso ao nascer. Indicadores de gravidade incluem hipotermia, alargamento PTT e trombocitopenia (Gérardin et al. 2008)

Para os RNs sem envolvimento neurológico, a recuperação foi observada em 1-3 semanas sem sequelas. No entanto, futuros estudos de longo prazo podem nos trazer mais informações sobre a presença de morbidades sutis relacionadas à FC nesses bebês (Shenoy et al. 2012).

1.9.4 Diagnóstico diferencial da transmissão vertical por Vírus Chikungunya

Existem muitas infecções bacterianas, virais e parasitárias que são transmitidas verticalmente da mãe para o feto ou recém-nascido e que podem influenciar na morbidade e mortalidade dessas crianças. A transmissão do patógeno pode ocorrer no período pré-natal (através da passagem do patógeno por via transplacentária), perinatal (contato direto com o sangue e secreções maternas ou por ascensão do patógeno pelo canal de parto), e pós-natal (exposição ao leite materno infectado, como na síndrome da imunodeficiência adquirida, na infecção pelo vírus da hepatite B e vírus linfotrópico da célula T humana - HTLV I e II) (Cofré et al. 2016).

A apresentação clínica da FC no RN é difícil de diferenciar de sepse bacteriana, que é, portanto, o principal diagnóstico diferencial da FC por transmissão vertical no RN (Charlier et al. 2017). Outros diagnósticos diferenciais estão relacionados a outras arboviroses e infecções congênitas do grupo TORCH (toxoplasmose, enterovírus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovírus B19, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi*, vírus da imunodeficiência humana, vírus varicela; rubéola; citomegalovírus; vírus herpes simples). Baseado nos conhecimentos atuais da patogênese do VZIK e dos defeitos de desenvolvimento causados por esse vírus,

o VZIK deve ser considerado como um patógeno do grupo TORCH (Coyne e Lazea, 2016).

Embora não classificado como um patógeno do grupo TORCH, a infecção da placenta causada pelo *Plasmodium spp*, agente etiológico da malária, é gravemente associada a dano no desenvolvimento do feto, mais frequentemente restrição do crescimento intrauterino e/ou parto prematuro. Malária continua sendo uma doença devastadora em gestantes e é responsável por cerca de 200.000 óbitos neonatais a cada ano (Coyne e Lazea, 2016).

As manifestações clínicas das infecções congênicas são influenciadas por múltiplos fatores independentes entre si, como o efeito do patógeno sobre a organogênese, o momento em que ocorre a infecção relacionado com a idade gestacional, a presença ou ausência de imunidade materna e o modo de aquisição da infecção. Os abortos e natimortos geralmente ocorrem quando as mães são infectadas no início da gravidez ou quando apresentam doença sistêmica grave (Sampedro et al. 2011; Shet et al. 2011)

Pode-se suspeitar das infecções do grupo TORCH quando ocorre sintomatologia clínica materna ou soroconversão em exames laboratoriais ou por achados em exames ultrassonográficos (Sampedro et al. 2011) Os achados ultrassonográficos mais comumente encontrados são retardo do crescimento intrauterino, microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, cataratas, cardiomegalia, insuficiência cardíaca congestiva, hepatoesplenomegalia, calcificações hepáticas, ascite fetal, hidropsia fetal, oligodramnia e polidramnia (Cofré et al. 2016).

As manifestações clínicas nos RNs que podem sugerir infecção congênita do grupo TORCH são: icterícia, petéquias, hepatoesplenomegalia, pequeno para idade gestacional, também relacionadas a outras patologias materna, fetais ou placentárias. Além disso, frente a um quadro clínico suspeito de sepse neonatal, com hemoculturas negativas, também devemos pensar em infecções congênicas do grupo TORCH. A história materna de infecção durante a gravidez, como manifestações clínicas, história de viagem, história vacinal e soroconversão, facilita a suspeição de infecção congênita no RN, porém a ausência de história materna não afasta infecção congênita já que a maioria das infecções do grupo TORCH podem ser assintomáticas na gestante (Cofré et al. 2016).

As arboviroses são uma grande ameaça à saúde pública, porém poucos estudos são realizados no contexto da saúde materna e infantil. Algumas arboviroses estão relacionadas com maior gravidade na gestação, como dengue e febre hemorrágica da Crimeia-Congo. A transmissão vertical é relatada em várias arboviroses e pode afetar gravemente o desfecho da gestação. De fato, os arbovírus, particularmente os flavivírus e alfavírus, estão associados a aumento de perda fetal e partos prematuros. O VDEN está mais relacionado ao aumento das perdas fetais (abortos e natimortos), partos prematuros e recém-nascidos pequenos para idade gestacional. As perdas fetais estão relacionadas com a gravidade da doença materna. Os arbovirus podem ser teratogênicos (VZIK e vírus da encefalite equina da Venezuela) e podem ser transmitidos no período periparto levando à grave doença neonatal como no caso do VCHIK (Charlier et al. 2017).

O VDEN é classificado em 4 sorotipos e é endêmico em muitos países tropicais. Óbitos materno foram descritos no Brasil. A transmissão do vírus da gestante para o RN foi confirmada pelo isolamento do vírus na placenta e detecção de IgM anti-VDEN no RN (Alvarenga et al. 2009). Ribeiro (2013) observou um espectro variado de apresentação clínica da dengue no RN, que variou desde casos assintomáticos, a febre hemorrágica e síndrome do choque pelo VDEN. O diagnóstico diferencial de dengue e sepse neonatal é difícil, assim como ocorre com VCHIK.

Até 2015, o VZIK era relacionado a uma doença benigna de áreas rurais da África, onde é endêmico. Atingiu a Micronésia, Polinésia Francesa e se espalhou pela América Latina onde encontrou uma população imunologicamente susceptível. Dados coletados no Brasil e análise retrospectiva dos dados da Polinésia Francesa mostraram uma associação temporal e geográfica entre a infecção por VZIK na gestante e perdas fetais, restrição do crescimento intraútero e malformações fetais e neonatais, identificadas como a microcefalia. A síndrome da Zika congênita inclui microcefalia, que pode estar associada a alterações neurológicas, incluindo lesões oculares (neurite óptica, coriorretinite e atrofia de nervo óptico), perda auditiva, lesões craniofaciais e musculoesqueléticas que resultam em artrogripose, hipoplasia pulmonar, escoliose e deformidade de membros (Charlier et al. 2017).

Um estudo brasileiro de coorte mostrou que em 14% dos RNs com infecção VZIK associado à microcefalia, a infecção materna ocorreu no segundo trimestre de gestação; calcificações cerebrais foram vistas em feto infectados com 34 semanas de idade gestacional e hemorragias em fetos com 39 semanas de idade gestacional

(Brasil et al. 2016). Resultados de um estudo preliminar no Brasil em 48 RNs mostrou crescimento craniano reduzido, irritabilidade, sintomas piramidais, extrapiramidais e epilepsia, incluindo crianças sem microcefalia (Moura et al. 2016).

Sepse é a “presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida secundária a resposta desregulada do organismo à infecção” (Singer et al. 2016).

A sepse neonatal é uma condição clínica sistêmica de origem bacteriana, viral ou fúngica resultando em importante morbidade e mortalidade neonatal. É classificada em sepse neonatal precoce e tardia. A sepse neonatal precoce está relacionada à transmissão vertical materno-fetal e ocorre nas primeiras 72 horas de vida do RN, tendo como principais agentes etiológicos germes de origem materna. A sepse tardia acontece após o terceiro dia de vida e a etiologia está relacionada com a interação do neonato com o ambiente hospitalar ou comunitário (Charlier et al. 2017).

RNs com sepse bacteriana mostram sinais e sintomas inespecíficos como distermias, hipotensão, distúrbio de perfusão com palidez e pele moteada, acidose metabólica, taquicardia e bradicardia, apneia, desconforto respiratório, gemência, irritabilidade, hipoatividade, convulsão, intolerância alimentar, distensão abdominal, icterícia, petéquias, púrpuras e sangramento. A falência múltipla dos órgãos levando a falência respiratória, cardíaca, hepática, renal, hipertensão pulmonar, coagulação intravascular disseminada, disfunção medular (neutropenia, anemia e trombocitopenia) e choque podem ser os desfechos finais da sepse. Os agentes etiológicos mais frequentes na sepse neonatal precoce são *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* (Charlier et al. 2017).

O vírus herpes simples e os enterovírus são as principais causas de sepse neonatal viral, ambos mais associados às manifestações tardias. A infecção pelo vírus herpes simples está associada com importante morbimortalidade. As manifestações são similares às manifestações inespecíficas da sepse e podem ser localizadas na pele, olhos e boca, envolver sistema nervoso central, ou pode disseminar para o fígado, e para a glândula adrenal, com início entre o 5º e 9º dias de vida (Gnann JW e Whitley RJ. 2016).

As infecções precoces atribuídas ao *Streptococcus agalactiae* diminuíram devido à implementação da triagem neonatal e administração de antibióticos periparto (Charlier et al. 2017).

A transmissão vertical do VCHIK pode ser grave, portanto o neonatologista deve incluir a infecção por VCHIK no diagnóstico diferencial de sepse neonatal quando

as mães têm sinais clínicos da doença e moram em área afetada pelo surto. (Lyra et al. 2016)

1.9.5 Abordagem terapêutica da transmissão vertical por Vírus Chikungunya

Não há tratamento específico para FC na gestante. Elas devem ser tratadas com antipirético e analgésicos para prevenir abortos espontâneos, morte fetal e limitar as consequências nocivas da febre alta (Gérardin 2012).

O paracetamol é a primeira escolha para alívio da dor em gestantes com FC. A partir de 24 semanas de idade gestacional, os antiinflamatórios não esteroides (incluindo aspirina e antiinflamatórios não esteroides tópicos) são contra-indicados devido ao risco de falência renal do feto e fechamento do ducto arterial (Simon et al. 2015).

Como na gestante, não há tratamento específico para FC, no recém-nascido. A abordagem é sintomática dando importância à hidratação, controle da febre e alívio da dor (Gérardin 2012).

Não há fármaco antiviral registrado para tratamento da FC. A ribavirina e o interferon α têm ação antiviral *in vitro* contra o VCHIK, sendo a ribavirina capaz de aliviar a artralgia crônica e o edema, porém não são liberados para uso em crianças devido aos efeitos adversos e ausência de estudos nessa faixa etária (Gérardin 2012).

A imunoterapia passiva tem se mostrado eficaz na cura da FC em modelos animais (Gérardin 2012).

No momento, o controle do vetor e a proteção pessoal são as únicas medidas de prevenção da FC (Gérardin 2012).

2 JUSTIFICATIVA

A epidemia de FC, em março de 2005 na Ilha da Reunião atingiu um terço da população da ilha. Em junho de 2005, foi diagnosticado o primeiro caso de transmissão vertical de infecção por VCHIK nessa região. Através de um estudo prospectivo concluiu-se que a transmissão vertical é frequente em gestantes virêmicas no momento do parto levando à infecção neonatal grave.

No Brasil, os primeiros casos de transmissão autóctone foram relatados nas cidades de Oiapoque, no Amapá no norte do País, e em Feira de Santana, no estado da Bahia que fica na região nordeste. A FC vem apresentando, desde sua introdução em 2014, uma propagação mais lenta com ocorrência de surtos mais dispersos segundo as notificações dos casos (SES-SVS,2018). No Brasil, em 2016, da semana epidemiológica (SE) 1 a SE 52, foram registrados 277.882 casos prováveis de FC e em 2015, 38.499. Em 2017, até a SE 50 (até 16/12/2017), foram registrados 185.605 casos de FC, com uma incidência de 90,1 casos/100 mil habitantes, destes, 151.101 foram confirmados (81,4%). Devido à alta incidência de casos de VCHIK no nordeste do país, o vírus atingiu a região sudeste em 2015, sendo identificado o primeiro caso de transmissão autóctone do vírus no estado do Rio de Janeiro. Em 2016, foram notificados 15.383 casos prováveis, com uma taxa de incidência de 92,9 casos/100 mil habitantes no estado. A capital concentra a maioria dos casos (89,9%) e a incidência mais elevada entre as demais áreas do estado. No ano de 2017, o RJ teve 4.368 casos confirmados, 22,5% confirmados laboratorialmente, com uma taxa de incidência 64,3%/100 mil habitantes e 3 óbitos (SES-SVS,2018).

Apesar de ser um agravo de notificação compulsória desde 2014, não há entre os dados regionais ou nacionais disponíveis nenhum registro ou informação específica sobre a infecção pelo CHIKV em gestantes ou neonatos

Os estudos existentes sobre a infecção por VCHIK na gestação e período periparto também são restritos à região do Caribe, Colômbia, Índia e Ilha da Reunião. Na literatura brasileira há três relatos de casos de FC em neonatos no nordeste.

A transmissão vertical de VCHIK precisa ser melhor caracterizada com auxílio da vigilância da gestante exantemática no período periparto. A caracterização clínica e a confirmação laboratorial da infecção pelo VCHIK no RN são importantes para o

aprimoramento da qualidade do cuidado e para que seja avaliada a necessidade de intervenções terapêuticas que mudem o prognóstico da infecção nessa população.

A presente dissertação pretende contribuir apresentando uma revisão sistemática da literatura e descrevendo as características clínicas da infecção pelo vírus Chikungunya nos RNs e nas gestantes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sistematizar, a partir da literatura, as características clínicas e laboratoriais da transmissão vertical de VCHIK; e descrever o quadro clínico materno-infantil da infecção por VCHIK adquirida na gestação e diagnosticada em três maternidades do Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos específicos

- Estabelecer a frequência dos desfechos da gestação e dos casos de infecção materno-infantil na literatura revista;
- Identificar as gestantes infectadas por VCHIK no período periparto;
- Identificar os RNs expostos à transmissão vertical pelo VCHIK;
- Descrever a evolução da transmissão perinatal de VCHIK em RNs e o suporte terapêutico utilizado.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Revisão Sistemática da Literatura

Desenho de Estudo: Revisão sistemática da literatura da transmissão vertical do VCHIK.

Foi elaborada revisão sistemática com o objetivo de descrever as características clínicas e laboratoriais da transmissão vertical do VCHIK no binômio mãe-filho.

A revisão foi realizada a partir da execução de um protocolo pré-estabelecido e descrita de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematics Reviews and Meta-Analyses*) (Liberati et al.;2009)

4.1.1 Busca

A busca foi realizada nas bases Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos), LILACS (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Scopus databases e Web of Science.

Com o objetivo de localizar artigos não encontrados pelas buscas acima, foram consultadas as listas de referências dos artigos selecionados.

A estratégia de busca combinou descritores (MeSH – *medical subject headings*) e termos livres selecionados em artigos relacionados ao tema.

A seguinte equação de busca foi utilizada para pesquisa no Medline: "Chikungunya fever"[MeSH Terms] " OR "infectious disease transmission, vertical"[MeSH Terms] OR "infectious" AND "disease" AND "transmission" AND "vertical" OR "vertical infectious disease transmission" OR "vertical AND "transmission" OR "vertical transmission" OR "Chikungunya" AND "infant"[MeSH Terms] OR "newborn"[MeSH Terms] AND "gravity"[MeSH Terms] OR "gravity" OR "pregnant" AND "congenital" AND "Chikungunya fever"[MeSH] OR "Chikungunya" AND "fever" OR "Chikungunya fever" OR "Chikungunya"

A equação de busca foi adaptada de acordo com a característica de cada base de dados. Não houve restrição de datas e idiomas na pesquisa dos artigos.

4.1.2 Seleção dos artigos

A seleção foi realizada por dois autores independentes (FF e AS) e as divergências foram resolvidas após discussões e consenso com um terceiro autor (PB). Foram incluídos estudos de diferentes desenhos, que avaliam a transmissão perinatal do VCHIK quanto a sua apresentação clínica e abordagem terapêutica, com diagnóstico laboratorial confirmado no RN (RT-PCR e/ou sorologia IgM positivas para VCHIK).

Primeiramente foi feita uma leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos aqueles que não entravam nos critérios de elegibilidade como: infecção VCHIK neonatal adquirida, transmissão vertical em mosquitos, VCHIK em pacientes adultos e pediátricos, revisões, estudos seroepidemiológicos, estudo em modelo animal e revisões sistemáticas.

Posteriormente, foram lidos os textos completos dos estudos potencialmente elegíveis para inclusão. Os mesmos critérios de inclusão e exclusão foram aplicados aos textos lidos por inteiro.

Analisando os relatos e séries de casos que foram selecionados para revisão sistemática, foram coletadas variáveis clínicas, laboratoriais e perinatais da infecção por VCHIK nas gestantes e nos RNs. Os dados foram processados no Excel 2017.

- Critérios de inclusão: estudos que avaliam a transmissão perinatal do VCHIK quanto a sua apresentação clínica e abordagem terapêutica, com diagnóstico laboratorial confirmado no RN (RT-PCR e/ou sorologia IgM positivas para VCHIK).
- Critérios de exclusão:
 - estudos de revisões, seroepidemiológicos, editoriais, diretrizes, cartas e apresentações em congresso;
 - infecção neonatal por VCHIK descartada laboratorialmente (RT-PCR) ou ausência de soroconversão IgM ou IgG anti-VCHIK.

Os estudos que apresentavam casos confirmados e não confirmados foram incluídos, mas apenas os casos confirmados laboratorialmente foram considerados.

4.1.3 Extração dos Dados

Os dados foram extraídos por 2 autores (FF e AS), as diferenças foram discutidas e chegou-se a um consenso por intermédio de um terceiro autor (PB).

Foi elaborado um formulário padronizado de extração dos dados dos artigos da revisão (Anexo 1). O formulário foi pré testado em três artigos e pequenas alterações

foram realizadas para melhor adequá-los à extração dos dados. O formulário contém as seguintes seções: identificação do estudo (título do estudo, autor, revista, ano de publicação, país, idioma e instituição financiadora); características do estudo (desenho, número de pacientes e período do estudo); características da população do estudo (**gestantes**: métodos diagnósticos, parâmetros clínicos, laboratoriais e tratamento; **recém-nascidos**: idade, sexo, idade gestacional, peso de nascimento, tipo de parto, local de internação, métodos diagnósticos, parâmetros clínicos, laboratoriais e tratamento).

4.1.4 Análise dos dados coletados

Os estudos foram descritos quanto ao período de realização, ano de publicação, país, desenho, tamanho da amostra e número de casos de transmissão vertical. Foram coletadas informações a respeito do diagnóstico da infecção pelo vírus Chikungunya na gestante, isto é, se o diagnóstico foi clínico-epidemiológico ou laboratorial (tabela1).

Foram incluídos estudos com dados clínicos e laboratoriais neonatais, além de idade em dias do início da doença e o desfecho no RN, como sequelas e óbito. Para descrever a evolução da FC na gestação foram descritas, manifestações clínicas e laboratoriais, idade gestacional do início da doença, tempo de início da doença em relação ao parto, tipo de parto e o desfecho da gestação, como óbito da gestante, parto prematuro, sofrimento fetal, aborto e natimorto (tabela 2).

4.2 Relato de Casos

Desenho de Estudo: estudo descritivo de relato de casos de gestantes e recém-natos infectados por VCHIK, a partir da suspeita clínica materna desde novembro de 2015 até novembro de 2017.

4.2.1 Locais de Estudo

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), situado no bairro da Tijuca, na zona norte do município do Rio de Janeiro e dentro da Coordenação de Atenção Primária 2.2, da Secretaria Municipal de Saúde. O HUGG foi inaugurado em 01 de novembro de 1929 com o objetivo de combater sífilis e outras doenças sexualmente transmissíveis. Em 1966, foi incorporado à Escola de Medicina e Cirurgia e, em 1979, passa a integrar a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Possui 20 leitos de obstetrícia, 15 leitos de alojamento conjunto e 6 leitos de UTI neonatal. A Maternidade foi fechada para obras em janeiro 2017.

Instituto Fernandes Figueira (IFF) fundado em 1924; é uma unidade de assistência, ensino, pesquisa e desenvolvimento tecnológico da Fundação Oswaldo Cruz, reconhecida em 2006 como hospital de ensino e em 2010 como centro nacional de referência pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Educação. Tem como missão promover a saúde da criança e do adolescente e melhorar a qualidade de vida desse grupo. Possui 8 leitos de UTI neonatal, 16 de alojamento conjunto, 14 de unidade intermediária, 4 leitos de canguru e 12 leitos de gestantes.

Maternidade Fernando de Magalhães situada no bairro de São Cristóvão, zona norte do município do Rio de Janeiro, foi fundada em 1955. Faz parte da rede de maternidades do Município do Rio de Janeiro e dentro da Coordenação de Atenção Primária (CAP) 1.0, da Secretaria Municipal de Saúde. Possui 156 leitos sendo distribuídos da seguinte maneira: 88 de obstetrícia, 12 de ginecologia, 8 de Uti materna, 18 de Uti neonatal, 24 de unidade intermediária neonatal e 6 leitos de unidade canguru.

Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra (CPLB) fundada em 1985 tendo como foco único o atendimento pleno a gestante e ao RN. Vem consolidando através dos anos a posição de referência nacional no tratamento de gestações e RNs de alto risco. A unidade Barra foi inaugurada em 2009. Em Laranjeiras, a clínica tem UTI neonatal com 40 leitos, UTI materna com 4 leitos e 64 leitos obstétricos. Na Barra, são 60 leitos de UTI neonatal, 5 leitos de UTI materna e 68 leitos obstétricos. Durante o ano de 2015, foi criado o ambulatório de arboviroses para gestante.

4.2.2 População de Estudo

Gestantes ou puérperas internadas na Maternidade do HUGG, IFF, Fernando de Magalhães e CPLB e recém-nascidos dessas mães infectadas por VCHIK.

Gestantes ou puérperas foram recrutadas na sala de humanização ou pré-parto ou na enfermaria ou quarto após o parto nos períodos epidêmicos (Jan 2016 – Maio 2016 e Jan 2017 a Maio 2017).

4.2.3 Critérios de Elegibilidade das Gestantes

Critérios de inclusão:

Foram incluídas gestantes com suspeita de infecção pelo VCHIK (febre acompanhada de exantema e/ou artralgia) 7 dias antes do parto, no momento do parto ou puérperas 5 dias após o parto em período epidêmico e com consentimento livre e esclarecido por escrito.

Critérios de exclusão:

Foram excluídas gestantes com parto mais de 7 dias após o início dos primeiros sintomas da infecção por VCHIK e com infecção por VCHIK descartada laboratorialmente (RT-PCR negativo; ausência de soroconversão IgM anti-VCHIK)

4.2.4 Critérios de Elegibilidade dos Recém-Nascidos

Critérios de inclusão:

Foram incluídos recém-nascido de mãe com suspeita de infecção por VCHIK, 7 dias antes ou após o parto e no momento do parto e consentimento livre e esclarecido por escrito assinado pelo responsável legal.

Critérios de exclusão:

Foram excluídos recém-nascidos sem confirmação laboratorial da infecção neonatal por VCHIK (RT-PCR negativo; ausência de soroconversão IgM VCHIK).

4.2.5 Rotina de Atendimento

As gestantes e seus recém-nascidos foram atendidos no momento do parto, seguidos durante o período de internação e na consulta ambulatorial de rotina do puerpério e da puericultura.

Os exames laboratoriais foram realizados pelo Laboratório de referência de Flavivírus do IOC- Fundação Oswaldo Cruz.

Foram coletadas amostras de sangue e urina das gestantes para realização de RT-PCR em tempo real para VCHIK (kit Qiagen – protocolo Lanciotti 2007), VDEN (kit Qiagen – protocolo Santiago 2013) e VZIK (kit Qiagen – protocolo Lanciotti 2008) e sorologia para VCHIK (kit euroimmun) e VDEN (técnica MAC-ELISA “in house”- protocolo CDC), além de amostras pareadas de sangue com intervalo de 7-14 dias para sorologia IgM e IgG para VCHIK.

Os recém-nascidos tiveram amostras de sangue e urina coletadas a partir de 24 horas de vida e pareadas com 15 dias de vida.

Foram realizados nesses materiais RT-PCR em tempo real para VCHIK (kit Qiagen– protocolo Lanciotti 2007), VDEN (kit Qiagen – protocolo Santiago 2013) e VZIK (kit Qiagen – protocolo Lanciotti 2008); sorologia IgM e IgG para VCHIK (kit euroimmun), VDEN (técnica MAC-ELISA “in house”- protocolo CDC) e VZIK (técnica MAC-ELISA “in house”- protocolo CDC).

Os exames moleculares e de sorologia para arbovírus, nas gestantes e recém-nascidos, foram realizados exclusivamente para o estudo e colhidos durante o período de internação e nas consultas ambulatoriais de rotina.

Exames de rotina para investigação de sepse neonatal (caso apresentassem sinais clínicos e/ou história materna) e infecções congênitas também foram realizados, como hemograma completo, hemocultura, proteína C reativa (PCR) e para sorologias do grupo TORCH. As sorologias do grupo TORCH foram colhidas nos casos que não tinham sido realizadas no pré-natal ou pareadas caso tivessem tido alguma alteração. Estes exames foram realizados pelos laboratórios das maternidades coparticipantes.

Punção lombar foi realizada como rotina da assistência nos RNs que apresentaram sinais clínicos de sepse neonatal.

4.2.6 Coleta de Dados e Variáveis de Interesse

Dados sócio-demográficos, variáveis clínicas, exames laboratoriais inespecíficos (hemograma completo, bioquímica) foram coletados em instrumento padronizado e previamente testado (anexo 8 e 9).

4.2.7 Análise dos Dados Coletados

A coleta de dados foi realizada por consulta a partir do prontuário médico. Os dados foram armazenados em banco de dados Excel. Os casos das gestantes foram descritos quanto às manifestações clínicas, características perinatais e desfecho da FC. Os casos de transmissão vertical pelo VCHIK nos RNs foram descritos quanto as características perinatais, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamento e desfecho.

As seguintes variáveis clínicas foram consideradas para classificar o RN e a gestante:

A. Classificação dos RNs nas categorias:

- Doença clínica neonatal por VCHIK:
 - Sintomas clínicos compatíveis com infecção aguda por VCHIK
 - Demonstração da infecção com base em soroconversão com IgM de VCHIK e/ou identificação de viremia de VCHIK (RT-PCR positiva para VCHIK)
- Infecção neonatal assintomática por VCHIK:
 - Ausência de sintomas condizentes com infecção por VCHIK
 - Demonstração da infecção com base em soroconversão com IgM de VCHIK e/ou identificação de viremia de VCHIK (RT-PCR positiva para VCHIK)
- Recém-nascido exposto e não infectado por VCHIK:
 - Ausência de sintomas condizentes com infecção por VCHIK
 - Ausência de identificação de viremia de VCHIK (RT-PCR negativa) e/ou ausência de IgM anti-VCHIK
 - Sororeversão de IgG anti-VCHIK, quando presente, em amostras pareadas até 1 ano de idade

B. Classificação das gestantes em uma das categorias abaixo:

- Doença clínica por VCHIK:
 - Sintomas clínicos compatíveis com infecção aguda por VCHIK
 - Demonstração da infecção com base em soroconversão com IgM de VCHIK e/ou identificação de viremia de VCHIK (RT-PCR positiva para VCHIK)
- Infecção assintomática por VCHIK:
 - Ausência de sintomas condizentes com infecção por VCHIK
 - Demonstração da infecção com base em soroconversão com IgM de VCHIK e/ou identificação de viremia de VCHIK (RT-PCR positiva para VCHIK).

4.2.8 Considerações Éticas

Este estudo foi conduzido de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde: 466 de 12 de dezembro de 2012. Este estudo segue os padrões estabelecidos na Boas Normas de Práticas Clínicas do Documento das Américas da Organização Pan – Americana de Saúde.

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Instituto Fernandes Figueira (IFF), Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS/RJ) e Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), sob os números de parecer a seguir:

IOC - CAAE 62557316.3.0000.5248 (nº de parecer 1.905.309) (Anexo 2)

IFF - CAAE 62557316.3.3002.5269 (n° de parecer:2.171.847) (Anexo 3)

SMS/RJ - CAAE 62557316.3.3003.5279 (n° de parecer 2.127.726) (Anexo 4)

HUGG - CAAE 62557316.3.3001.5258 (n° de parecer 2.478.494) (Anexo 5)

5 Resultados

5.1 Revisão Sistemática da Literatura

A busca recuperou 139 referências, que após exclusão das duplicidades nas bases utilizadas, resultou em 78 títulos para serem avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão definidos para a revisão sistemática. Destes 36 foram excluídos com base no título e resumo. Dos 42 artigos selecionados para leitura na íntegra, 5 foram excluídos por falta de comprovação laboratorial de infecção no RN. Quatro estudos realizados sobre Chikungunya adquirido na criança, 2 estudos epidemiológicos, 1 artigo de revisão, 1 estudo em gestante CHIKV positiva e RNs CHIKV negativos e 1 estudo com casos de transmissão vertical já previamente publicados em artigo anterior também foram excluídos. A seleção final resultou em 28 artigos (Figura 5): 17 relatos de caso, 2 séries de caso, 4 seccionais e 5 coortes. Não foram acrescentados novos artigos após a busca nas listas de referências dos artigos selecionados.

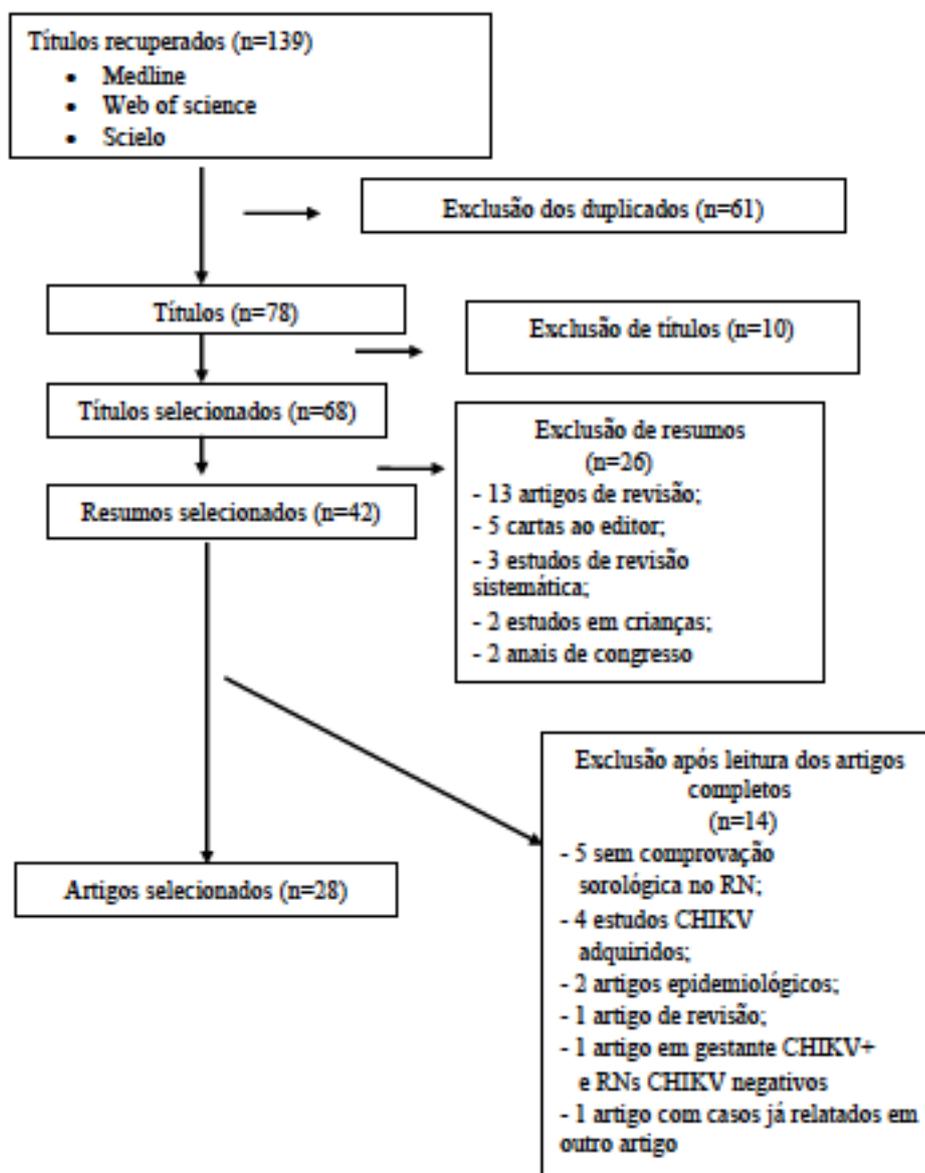


Figura 5 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

5.1.1 Características dos Estudos Selecionados

As características dos estudos selecionados na revisão sistemática estão resumidas na tabela 1.

Os estudos foram publicados entre os anos de 2006 a 2017, sendo, entretanto conduzidos entre 2005 e 2016. Todos os estudos incluíram RNs, internados em UTI neonatal, com clínica de FC e com comprovação laboratorial da infecção viral, além disso, 2 estudos relataram natimortos e abortos relacionados à transmissão vertical VCHIK com comprovação laboratorial (Touret et al. 2006; Fritel et al. 2010). Os casos não confirmados laboratorialmente foram excluídos da análise.

A maioria dos estudos (n= 18; 64,2%) apresentou como desenho do estudo relato ou série de casos (Bandeira et al. 2017; Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al.; 2017; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Muñoz et al. 2016 Nigam et al. 2016; Socarras et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Shenoy et al. 2012; Boumahni et al. 2011; Shrivrastava et al. 2011; Passi et al. 2008; Touret et al. 2006).

As manifestações clínicas e perinatais da gestante e o desfecho da gestação foram descritos em 3 estudos de coorte (Fritel et al. 2010; Senanayake et al. 2008; Lenglet et al. 2006). Entre os 18 estudos de relato e séries de caso, um único estudo de série de casos não relatou a evolução da gestação, já que o objetivo do estudo era relatar as lesões cutâneas da FC na população pediátrica e neonatal (Muñoz et al. 2016).

Os 28 estudos selecionados foram conduzidos em países que sofreram epidemias de FC, com destaque para Índia e Ilha da Reunião (território ultramarino da França). A maioria dos estudos, na América Central, Sul e Caribe, são relatos de caso. Um estudo seccional foi realizado na América Latina abrangendo casos em quatro maternidades, em três diferentes países: Colômbia, El Salvador e República Dominicana. Noventa e nove casos da República Dominicana e 35 casos da Colômbia (Torres et al. 2016) foram excluídos da revisão sistemática porque não tiveram confirmação laboratorial.

A taxa de transmissão vertical variou de 27,7% a 50% em três dos estudos selecionados (Lenglet et al. 2006; Gérardin et al. 2008; Torres et al. 2016)

Tabela 1 – Características dos Estudos da Revisão Sistemática.

Autores	País	Período do Estudo	Tamanho da Amostra	Desenho do Estudo	Gestante VCHIK+ Diagnóstico	n° de Transmissão vertical Diagnóstico sorológico / RT-PCR
Cardona-Correa 2017	Colômbia	SI	1	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	1 IgM +
Gibert 2017	Jamaica	2014	2	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR
Ramos 2017	Brasil	fev/16	1	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR
Socarras 2016	Colômbia	Agosto 2014 a fevereiro 2016	2	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	1 IgM +
Torres 2016	Brasil Colômbia El Salvador República Dominicana Venezuela	2014 a 2015	169	Seccional	Sim Clínico-laboratorial	55 RT-PCR
Karthiga 2016	Índia	SI	2	Relato de casos	Sim Clínico-laboratorial	2 IgM +
Nigam 2016	Índia	SI	1	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR
Lyra 2016	Brasil	2014 a 2016	2	Relato de caso	sim Clínico-laboratorial	2 RT-PCR
Bandeira 2016	Brasil	2015	1	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	1 RT-PCR
Pinzón-Redondo 2016	Colômbia	Setembro a dezembro 2014	54	Coorte	SI	2 RT-PCR
Vasani 2016	Índia	SI	2	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 IgM +
Muñoz 2016	Colômbia	2014	18	Relato de caso	SI	2 RT-PCR
Gómez 2015	Colômbia	Setembro 2014 a fevereiro 2015	8	Série de casos	Sim Clínico-laboratorial	8 RT-PCR e IgM +
Taksande 2015	Índia	SI	1	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	1 Ig M +
Gerardin 2014	Ilha da Reunião	2005 a 2006	33	Coorte	Sim Clínico-laboratorial	33 RT-PCR e IgM +
Ramful 2014	Ilha da Reunião	2005 a 2006	653	Seccional	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR e IgM +
Shenoy 2012	Índia	SI	2	Relato de casos	Sim Clínico-laboratorial	2 RT-PCR

Tabela 1 – Características dos Estudos da Revisão Sistemática. (continuação)

Autores	País	Período do Estudo	Tamanho da Amostra	Desenho do Estudo	Gestante VCHIK+ Diagnóstico	n° de Transmissão vertical Diagnóstico sorológico / RT-
Boumahni 2012	Ilha da Reunião	Junho 2005 a março 2006	20	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR e IgM +
Shrivastava 2011	Índia	SI	1	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	1 RT-PCR +
Boumahni 2011	Ilha da Reunião	SI	1	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	1 RT-PCR e IgM +
Fritel, 2010	Ilha da Reunião	Abril a novembro 2006	914	Coorte	Sim Clínico-laboratorial	1 RN 2 natimortos RT-PCR e IgM +
Senanayake 2009	Sri Lanka	Abril a outubro 2007	50	Coorte	Sim Clínico-laboratorial	7 IgM +
Passi 2008	Índia	2006	2	Relato de caso	Sim Clínico-epidemiológico	2 RT-PCR
Gérardin 2008	Ilha da Reunião	Junho 2005 a dezembro 2006	739	Seccional	Sim Clínico-laboratorial	19 RT-PCR e IgM +
Ramful 2007	Ilha da Reunião	Março 2005 a abril 2006	38	Série de casos	Sim Clínico-laboratorial	38 RT-PCR e IgM +
Touret 2006	Ilha da Reunião	Dezembro 2005 a fevereiro 2006	3	Relato de caso	Sim Clínico-laboratorial	3 fetos < 22 sem RT-PCR +
Paquet 2006	Ilha da Reunião	Março 2005 a janeiro 2006	6	Seccional	Sim Clínico-laboratorial	6 RT-PCR e IgM +
Leglet 2006	Ilha da Reunião	Junho 2005 a fevereiro 2006	160	Coorte	Sim Clínico-laboratorial	16 RT-PCR e IgM +

SI = sem informação

5.1.2 Características Clínicas e Perinatais da Gestante:

As características clínicas e perinatais das gestantes e o desfecho da gestação são descritos na tabela 2.

Os estudos incluídos relataram transmissão vertical do VCHIK, com comprovação laboratorial e clínico-epidemiológica na gestante. Fritel et al. (2010) no seu estudo de coorte em gestantes, infectadas, detectaram 5 abortos e 5 natimortos; desses natimortos, dois tiveram RT-PCR VCHIK positiva na placenta e líquido amniótico (LA), 1 natimorto RT-PCR negativa na placenta e LA e 2 não foram testados. Um aborto (< 22 semanas) foi testado e RT-PCR foi negativa. Os sintomas maternos de infecção VCHIK começaram cerca de 25 a 70 dias antes da perda fetal. Touret et al. (2006) relataram 3 casos de aborto. As gestantes apresentaram manifestações clínicas da infecção VCHIK durante a gravidez, cerca de 2 semanas, 4 semanas e 3 semanas, respectivamente, antes da detecção do óbito fetal em exame ultrassonográfico de rotina. A confirmação da infecção VCHIK se deu com exame molecular da placenta, LA e do cérebro fetal. Senanayake et al. (2009) fizeram um estudo de coorte em 50 gestantes do Sri Lanka em período epidêmico com comprovação sorológica de infecção VCHIK e evidenciou 1 caso de aborto no 1º trimestre de gestação em que a gestante se encontrava em estado febril e 1 caso de natimorto com 33 semanas com gestante em vigência de quadro clínico de FC. As perdas não foram virologicamente estudadas nesse estudo.

Através da revisão sistemática, avaliamos 28 estudos cujos desfechos da gestação resultaram em RNs infectados pelo VCHIK por transmissão vertical em todos os estudos, assim como 3 abortos (Touret et al. 2006) e 2 natimortos (Fritel et al. 2010) também relacionados à transmissão vertical do VCHIK. O diagnóstico da infecção materna foi confirmado por testes moleculares e sorológicos em 71,4% (n=20) dos estudos (Gilbert et al.; 2017; Ramos et al.; 2017; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Nigam et al. 2016; Torres et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Gérardin et al. 2014; Ramful et al. 2014; Shenoy et al. 2012.; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Fritel et al. 2010; Senanayake et al. 2010; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006; Paquet et al. 2006; Touret et al. 2006). O diagnóstico da FC por critérios clínico-epidemiológicos nas gestantes foi relatado em 21,4% (n=6) dos estudos (Bandeira et al. 2016; Cardona-Correa et al. 2016; Socarras et al. 2016; Taksande et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Passi et al. 2008). Pinzón-Redondo et al.

(2016) e Muñoz et al. (2016) não descreveram como foi feito o diagnóstico de FC na gestante.

Características clínicas maternas. As manifestações clínicas da infecção VCHIK foram relatadas em 18 (64,2%) estudos (Cadorna-Correa e tal. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al.; 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Nigam et al. 2016; Socarras et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Shenoy et al. 2012.; Boumahni et al. 2011; Shrivrastava et al. 2011; Senanayake et al. 2010; Leglet et al. 2006; Paquet et al. 2006; Taksande et al. 2015; Touret et al. 2006) e 1 estudo relatou gestante assintomática associada à transmissão vertical (Ramful et al. 2007). Em 2,5% (n=9) estudos não houve descrição dos sinais e sintomas de febre pelo VCHIK (Muñoz et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Torres et al. 2016; Gérardin et al. 2014; Ramful et al. 2014; Fritel et al. 2010; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007; Paquet et al. 2006).

Os sinais e sintomas maternos encontrados mais frequentemente nos estudos foram febre (n= 17, 60,7%) (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Nigam et al. 2016; Socarras et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Shenoy et al. 2012.; Boumahni et al. 2012; Shrivrastava et al. 2011; Senanayake et al. 2010; Passi et al. 2008; Leglet et al. 2006; Taksande et al. 2015; Touret et al. 2006), artralgia (n= 12, 42,8%) (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Lyra et al. 2016; Nigam et al. 2016; Gómez et al. 2015; Shenoy et al. 2012; Shrivrastava et al. 2011; Senanayake et al. 2010; Passi et al. 2008; Leglet et al. 2006; Touret et al. 2006), exantema (n= 7, 42,8%) (Ramos et al.; 2017; Bandeira et al. 2016; Lyra et al. 2016; Socarras et al. 2016 ; Socarras et al. 2016; Touret et al. 2006) cefaleia (n= 4, 14,2%) (Ramos et al. 2017; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Passi et al. 2008) e outros como edema (Gómez et al. 2015; Passi et al. 2008); Socarras et al. 2016), mialgia (Taksande et al. 2015), dor abdominal, rabdomiólise, falência renal e CIVD (Gilbert et al. 2017).

A associação de febre e artralgia foi observada em 11 estudos (39,2%) (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Lyra et al. 2016; Nigam et al. 2016 Gómez et al. 2015; Shenoy et al. 2012 Shrivrastava et al. 2011; Senanayake et al. 2010; Passi et al. 2008; Leglet et al. 2006; Touret et al. 2006).

Características perinatais. Em um único estudo foi observado que o início dos sinais e sintomas da FC em relação ao parto nas gestantes começou 15 dias antes do parto (Nigam et al. 2016). Em 7 estudos (25%) não houve relato do início dos

sintomas em relação ao parto (Karthiga et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Torres et al. 2016 Gérardin et al. 2014; Shenoy et al. 2012; Boumahni et al. 2011). Os demais estudos mostraram que os sinais e sintomas da febre pelo VCHIK iniciaram durante o período perinatal (7 dias antes do parto a 2 dias após o parto), portanto o início da FC variou de 15 dias antes do parto a 2 dias após o parto. O estudo de Senanayake (2010) mostrou transmissão vertical nos três trimestres da gestação. Touret (2006) relatou transmissão vertical no 2º trimestre de gestação e Fritel (2010) descreveu transmissão congênita do VCHIK no 2º e 3º trimestres da gestação. A idade gestacional em que as manifestações clínicas da FC iniciaram na gestante não foram descritas em 21,4% (n=6) dos estudos da revisão sistemática (Bandeira et al. 2016; Muñoz et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Vasani et al. 2016; Ramful et al. 2014; Paquet et al. 2006). Os demais estudos (n=20; 71%) relataram transmissão vertical do VCHIK no 3º trimestre de gestação. Em relação ao tipo de parto, em 13 estudos foram descritos 46,4% (n= 13) partos cesáreos (Gilbert et al. 2017; Ramos et al.; 2017; Nigam et al. 2016; Socarras et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Shenoy et al. 2012.; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006) e 42,8% (n= 12) partos normais (Cadorna-Correa e tal. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006; Touret et al. 2006). O sofrimento fetal foi observado em 25% (n= 7) dos estudos e teve 53,8% de relação com a indicação dos partos cesário (Gilbert et al. 2017; Nigam et al. 2016; Boumahni et al. 2012; Shrivastava et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006).

Desfechos da gestação. A prematuridade foi um desfecho relatado pelos estudos da revisão sistemática e foi observada em 46,4% (n= 13) dos estudos (Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Nigam et al. 2016; Torres et al. 2016; Gérardin et al. 2014; Boumahni et al. 2012; Shrivastava et al. 2011; Fritel et al. 2010; Senanayake et al. 2010; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007; Touret et al. 2006). Gérardin (2008) e Ramful (2007), em seus estudos seccionais na epidemia de febre VCHIK em 2005-2006, mostraram uma mediana de idade gestacional de 38 semanas (35 a 41 semanas). Nos estudos na América Latina, Torres et al. (2016) e Gómez et al. (2015) descreveram mediana de idade gestacional de 38 e 39 semanas,

respectivamente, semelhantes aos estudos da Ilha da Reunião (Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007). Dois estudos incluídos (Touret et al. 2006; Fritel et al. 2010) descreveram, respectivamente, 3 casos de aborto (< 22 semanas de idade gestacional) e 2 casos de natimortos (>22 semanas de idade gestacional) relacionados à transmissão vertical). O estudo de Gilbert et al. (2017) descreveu 1 caso que ocorreu 4 dias após o parto, com rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada, falência renal e óbito da gestante.

Não houve relato de malformação congênita descrita nos estudos de revisão sistemática selecionados.

5.1.3 Características Clínicas e Perinatais dos Recém-Nascidos:

As características clínicas, perinatais e o desfecho da transmissão vertical pelo VCHIK no RN estão descritas na tabela 2.

Todos os estudos, incluídos na revisão sistemática, descreveram recém-nascidos com manifestação clínica da infecção por VCHIK e exames laboratoriais, sorológicos e moleculares, comprovando transmissão vertical por CHIKV.

As variáveis clínicas, laboratoriais, e em alguns casos o desfecho da transmissão vertical e a abordagem terapêutica desses RNs, foram relatadas.

Características clínicas. Sepsis neonatal foi a apresentação clínica mais comum da infecção pelo VCHIK no neonato, sendo relatada em 85,7%(n= 24) dos estudos (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Munõz et al. 2016; Nigam et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Socarras et al. 2016; Torres et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Shenoy et al. 2012; Boumahni et al. 2012; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Senanayake et al. 2009; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006; Paquet et al 2006). Em 14,3% (n=4) dos estudos não houve relato de sinais e sintomas clínicos que caracterizassem a sepsis neonatal (Gérardin et al. 2014; Ramful et al. 2014; Fritel et al. 2010; Touret et al. 2006). O estudo de Ramful (2014) sobre a cinética de anticorpos no RN, apresenta um caso de transmissão vertical, mas não descreve as características clínicas da infecção no RN. Em um estudo de coorte, Gérardin (2014) acompanhou recém-nascidos com FC comprovada laboratorialmente e que evoluíram com doença neurológica. Fritel (2010) elaborou um estudo de coorte em 1400 gestantes com o objetivo de comparar as consequências da infecção CHIKV

e o desfecho da gestação. Touret (2006) avaliou os abortos relacionados a FC na gestante, como Gérardin (2014), Ramful (2014) e Fritel (2010), cujos objetivos não foi caracterizar as manifestações clínicas do recém-nascido.

Em todos os estudos, os RNs foram internados em UTI neonatal. Os estudos mostraram que os primeiros sinais e sintomas apareceram entre o 1º e o 8º dia de vida. Os sinais e sintomas presentes nos 28 estudos foram: 64,3% (n=18) com febre e exantema (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Munõz et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Socarras et al. 2016; Torres et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Boumahni et al. 2011; Shrivrastava et al. 2011; Shenoy et al. 2012; Senanayake et al. 2009; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007; Leglet et al. 2006; Paquet et al 2006), 53,5% (n= 15) com sinais neurológicos caracterizados por irritabilidade, convulsão, meningoencefalite, hipotonia e encefalite, e insuficiência respiratória caracterizada por apneia e necessidade de oxigenioterapia (Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Munõz et al. 2016; Socarras et al. 2016; Torres et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Boumahni et al. 2011 e 2012; Shrivrastava et al. 2011; Shenoy et al. 2012; Senanayake et al. 2009; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007; Paquet et al 2006), 28,5% (n=8) de instabilidade hemodinâmica (Gilbert et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007), 21,4% (n=6) com hemorragia gastrintestinal, intracraniana e conjuntival (Ramos et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Gómez et al. 2015; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007), 17,8% (n= 5) hiperalgesia (Torres et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007) e 28,5% (n=8) com outros sinais e sintomas como choque séptico, dermatose bolhosa, pericardite, miocardite, derrame pericárdico, dilatação coronariana, diarreia e enterocolite necrotizante (Bandeira et al. 2016; Nigam et al. 2016; Torres et al. 2016; Shenoy et al. 2012; Senanayake et al. 2009; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007).

Um RN com FC, sepse nosocomial e endocardite infecciosa por *Staphylococcus sp.* detectado na hemocultura e pesquisa de genoma viral de CHIK por RT-PCR na vegetação negativa, foi descrito por Lyra (2016).

Características laboratoriais. Poucos foram os achados laboratoriais referidos nesses estudos. Onze estudos (39,2%) descreveram trombocitopenia (Cadorna-Correa et al. 2017; Ramos et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Pinzón-Redondo et al. 2016; Socarras et al. 2016; Torres et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007) e 17,8% (n= 5) aumento da aspartato aminotransferase (TGO) (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Socarras et al. 2016; Shrivastava et al. 2011; Ramful et al. 2007). Outros achados laboratoriais relevantes foram anemia e alargamento do PTT. A pesquisa de arboviroses limitou-se a pesquisa do VCHIK e VDEN já que nos períodos em que os estudos foram realizados não havia ainda transmissão de VZIK, com exceção dos 3 estudos descritos no Brasil (Ramos et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Lyra et al. 2016), que passava por uma circulação de três vírus: VCHIK, VDEN e VZIK. Houve um relato de coinfeção de VCHIK com VDEN, ocorrido no Brasil (Ramos et al. 2017). A avaliação molecular do LCR mostrou RT-PCR para VCHIK positiva em 55,5% (n= 5) dos estudos em que foi realizada a punção lombar (n=9).

Abordagem terapêutica. O manejo terapêutico dos RNs relatados nos 28 estudos consistiu em tratamento sintomático. Todos os estudos descreveram RNs que foram internados em UTI devido à gravidade da apresentação da FC. A mediana de tempo de internação foi de 18 dias (3 – 69 dias). O uso de antibioticoterapia foi descrito em 60,7% (n=17) dos estudos incluídos (Cadorna-Correa et al. 2017; Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Bandeira et al. 2016; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Munõz et al. 2016; Socarras et al. 2016; Vasani et al. 2016; Gómez et al. 2015; Taksande et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Passi et al. 2008; Ramful et al. 2007). A insuficiência respiratória e apneia, a ventilação mecânica invasiva foi relatada em 35,7% (n= 10) dos estudos (Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Lyra et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Shenoy et al. 2012; Boumahni et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007). A transfusão de hemoderivados (plasma fresco e/ou concentrado de plaquetas e/ou concentrado de hemácias) foi realizada em 25% (n = 7) dos estudos (Gilbert et al. 2017; Ramos et al. 2017; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2011; Shrivastava et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007). O uso de aminas vasoativas e/ou expansão volumétrica foi feito nos pacientes com instabilidade hemodinâmica, relatada em 17,8% (n= 5) dos estudos (Lyra et al. 2016; Gómez et al. 2015; Boumahni et al. 2012; Gérardin et al. 2008;

Ramful et al. 2007). A avaliação da dor foi feita através da instituição de uma escala de dor própria para RNs no estudo de Ramful et al (2007). Nele os RNs receberam analgésicos para o alívio da dor, assim como em mais dois outros estudos (10,7%) (Ramful et al.; 2007; Gérardin et al.; 2008; Socarras et al.; 2016).

Desfechos. A avaliação quanto aos desfechos da transmissão vertical de VCHIK mostrou sequelas neurológicas (alteração do desenvolvimento cognitivo e/ou motor e/ou oftalmológico) nos RNs em 28,5% (n= 8) dos estudos (Cadorna-Correa et al. 2017; Karthiga et al. 2016; Boumahni et al. 2012; Shenoy et al. 2012; Boumahni et al. 2011; Gérardin et al. 2008; Ramful et al. 2007). Os demais (n=20; 71,4%) não apresentaram informações sobre sequelas. Poucos estudos relataram o tempo de acompanhamento do recém-nato com equipe multidisciplinar.

Três estudos (10,7%) descreveram óbitos de RNs (Ramful et al. 2007; Gómez et al. 2015; Gilbert et al. 2017). Três dos RNs que morreram, evoluíram com enterocolite necrotizante e os demais apresentaram choque séptico como causa do óbito.

Tabela 2 – Características das gestantes, seus RNs e desfechos.

Referências	Idade gestacional	Manifestações clínicas e laboratoriais da gestante	Início da doença em relação ao parto	Parto	SF	Desfecho da gestação óbito materno prematuridade aborto/natimorto	Nº gestantes	Manifestações clínicas e laboratoriais do RN	Início da doença do RN (dias de vida)	Sequelas	Óbito neonatal	Nº de RN
Ramos 2017	35 semanas	Exantema, artralgia e cefaleia	3 dias antes	C	-	- PMT -	1	exantema, irritabilidade, hipoatividade, insuficiência respiratória, hemorragia intracraniana, Trombocitopenia	4	Neurológica (atrofia de nervo óptico, microcefalia,	-	1
Cadorna-Correa 2017	39 semanas	Febre e artralgia	no dia	N	-	- -	1	exantema, febre, Trombocitopenia e ↑TGO	5	-	-	1
Gilbert 2017	35 semanas	Febre, artralgia, dor abdominal, CIVD, falência renal e rabdomiólise	3 dias antes	C	sim	1 PMT -	1	Febre, hipoatividade, apneia, insuficiência respiratória, cianose, instabilidade hemodinâmica ↑TGO	3	-	1	1
Socarras 2016	38 semanas	exantema, febre, dor pélvica e edema	1 dia antes	C	-	- -	1	exantema, febre e irritabilidade Trombocitopenia, ↑TGO	3	-	-	1
Muñoz 2016	SI	SI	SI	SI	SI	SI	2	exantema, febre e irritabilidade	5 e 8	SI	-	2
Torres 2016	SI	SI	SI	SI	SI	- PMT -	55	El Salvador e Colômbia : Febre, hipoatividade, dificuldade de sucção, instabilidade hemodinâmica, insuficiência respiratória, meningoencefalite, exantema, dermatite bolhosa, hiperalgesia, edema de membros, miocardite Trombocitopenia , anemia Pleocitose	5 (3 a 9)	SI	-	55
Karthiga 2016	36 semanas	Febre	SI	N	SI	- PMT -	1	Hiperpigmentação de face, insuficiência respiratória, convulsão, hemorragia Intracraniana, Trombocitopenia e anemia	5	Neurológica	-	2
Nigam 2016	36 semanas	Febre e artralgia Trombocitopenia	15 dias	C	Sim	- PMT -	1	Taquipneia e derrame pericárdio	1º dia	-	-	1
Lyra 2016	38 semanas e 41 semanas	Caso1: exantema, febre e artralgia Caso 2: SI	2 dias antes	N	SI	- -	2	Caso 1: exantema, febre, insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica, hepatoesplenomegalia Caso 2: febre, hipoatividade, instabilidade hemodinâmica e hemorragia intra-craniana grau I	1º dia e 4 dias	-	-	2
Bandeira 2016	SI	exantema e febre	4 dias antes	N	-	SI	1	exantema, febre, hipoatividade, convulsão e encefalite	4	SI	-	1
Pinzón-Redondo 2016	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	exantema, febre e diarreia, trombocitopenia, linfopenia	5	SI	-	2

Tabela 2 – Características das gestantes, seus RNs e desfechos (continuação)

Referências	Idade gestacional	Manifestações clínicas e laboratoriais da gestante	Início da doença em relação ao parto	Parto	SF	Desfecho da gestação óbito materno prematuidade aborto/natimorto	N° gestantes	Manifestações clínicas e laboratoriais do RN	Início da doença do RN (dias de vida)	Sequelas	Óbito neonatal	N° de RN
Vasani 2016	SI	Febre	7 dias antes	N	SI	SI	1	Insuficiência respiratória e hiperpigmentação	1° dia	SI	-	1
Taksande 2015	38 semanas	Febre, cefaleia e mialgia	3 dias antes	N	-	- - -	1	Febre e irritabilidade	3	SI	-	1
Ramful 2014	SI	SI	No parto	SI	SI	SI	1	SI	6	SI	-	1
Gérardin 2014	SI	SI	SI	SI	SI	SI PMT -	SI	SI	SI	Neurológica	-	33
Gómez 2015	32 a 39 semanas	exantema, febre e artralgia, edema e cefaleia	No parto	C=5 N=2	-	- PMT 3	7	exantema, febre, dermatite bolhosa, insuficiência respiratória, meningoencefalite, hemorragia gastrointestinal, hiperalgesia, edema, miocardite, pericardite, instabilidade hemodinâmica e enterocolite,	SI	-	3	8 (1 gemelar)
Boumahni 2012	36 semanas	Febre	No parto	C	Sim	- PMT -	1	Insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica e choque séptico	4	neurológica	-	1
Shenoy 2012	SI	Febre e artralgia	SI	C	-	- - -	2	Caso 1 e 2: Hiperpigmentação, convulsão e apneia Caso 2: insuficiência respiratória	5	Caso1 e 2: neurológica Caso 2: atrofia de nervo óptico	-	2
Boumahni 2011	SI	Trombocitopenia	SI	C	-	- - -	1	Febre, convulsão, hiperalgesia, apneia, insuficiência respiratória, Trombocitopenia	5	neurológica	-	1
Shrivastava 2011	35 semanas	Febre e artralgia	3 dias antes	C	Sim	- PMT -	1	Febre, exantema, hiperpigmentação, dificuldade de sucção, apneia, Trombocitopenia e ↑TGO	1° dia	-	-	1
Fritel 2010	SI	SI	Caso 1: 2 dias Natimorto (2 casos): 25 a 70 dias	SI	SI	- - 2 natimortos	3	SI	3	-	-	1
Senanayake 2009	SI	Febre e artralgia (1 caso) ; SI (outros casos)	No parto (4 casos) Outros casos: 1°, 2° e 3° trimestres	SI	SI	SI - -	7	1 Caso: febre, hiperpigmentação, irritabilidade, hipoatividade e miocardite 3 casos com hiperpigmentação 3 casos SI	Caso 1: 2 Outros casos: SI	SI	-	7
Gérardin 2008	35 a 40 semanas	SI	No parto	C = 10 N = 9	Sim (14 casos); SI (5 casos)	SI PMT -	19	Febre, exantema, convulsão, hipoatividade, dificuldade de sucção, hemorragia Intracraniana, coagulação intravascular disseminada, hiperalgesia, hematêmese, choque hipovolêmico, insuficiência respiratória, Trombocitopenia, linfopenia, anemia, ↑TGO, hipocalcemia, alteração coagulograma	4 (3 a 7)	Neurológica e cegueira	-	19

Tabela 2 – Características das gestantes, seus RNs e desfechos. (continuação)

Referências	Idade gestacional	Manifestações clínicas e laboratoriais da gestante	Início da doença em relação ao parto	Parto	SF	Desfecho da gestação óbito materno prematividade aborto/natimorto	Nº gestantes	Manifestações clínicas e laboratoriais do RN	Início da doença do RN (dias de vida)	Sequelas	Óbito neonatal	Nº de RN
Ramful 2007	35 a 41 semanas	SI	No parto: 18 Outros casos: entre 4 dias antes e 2 dias após Assintomáticos:2	C = 26 N = 12	Sim (17 casos); SI (21 casos)	SI PMT 1	38	Febre, exantema, hiperpigmentação, hiperalgesia, hemorragia gastrointestinal e conjuntival, insuficiência respiratória, enterocolite necrotizante, diarreia, dificuldade de sucção e instabilidade hemodinâmica, Trombocitopenia, linfopenia, ↑TGO, hipocalcemia, alteração coagulograma	4 (3 a 7)	Neurológica	1	38
Passi 2008	SI	Febre, artralgia e cefaleia	Caso 1: 1 dia antes Caso 2: 4 dias antes	C (caso 1) N (caso 2)	SI	- - -	2	Caso 1: Febre, exantema, irritabilidade, dificuldade de sucção, apneia Caso 2: Febre, hiperpigmentação, mucosite, dificuldade de sucção, ganho de peso inadequado	Caso 1: 3 dias Caso 2: 5 dias	-	-	2
Paquet 2006	SI	SI	2 dias antes	SI	SI	SI SI -	6	Febre e meningoencefalite	3 a 5 dias	-	-	6
Touret 2006	12 a 15 semanas	exantema, febre, artralgia e cefaleia	Caso 1: 12 semanas de gestação Caso 2 e 3: 15 semanas de gestação	N	SI	- - 3 abortos	3	-	-	-	-	-
Leglet 2006	SI	exantema, febre e artralgia	No parto	C = 7 N = 9	Sim (10 casos); - SI (6 casos)	- - -	16	Febre	3 a 7	SI	-	16

SI = sem informação; PMT = prematuro; SF = sofrimento fetal; TGO = transaminase glutamo oxaloacética; C = parto cesáreo, N = parto normal; - = não houve

5.2 Relato de Casos

No período de novembro de 2015 a maio de 2017, acompanhamos três casos de FC no período periparto. Dois desses casos foram caracterizados clínica e laboratorialmente como transmissão vertical materno fetal do VCHIK. Um dos casos foi atendido no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e os outros dois foram admitidos na CPLB.

Segue abaixo descrição dos casos e as tabelas sintetizando os resultados demográficos e clínico-laboratoriais dos casos (tabelas 3 a 7).

Caso 1

Recém-nascido sexo feminino, 2 dias de vida, nascido de parto cesariana em novembro de 2015. Gestante a termo apresentou 24 horas antes do parto febre, artralgia, exantema maculopapular e trombocitopenia. Há relato de viagem do avô materno ao nordeste tendo retornado com quadro clínico de FC na mesma semana do nascimento.

Pré-natal sem intercorrências. Ecocardiograma fetal com arco aórtico à direita, o que foi confirmado com a repetição do exame após o nascimento.

Nasceu pesando 3405g, a termo, adequado para idade gestacional, Apgar 8 no 1º minuto e 9 no 5º minuto, bolsa rota no ato. Encaminhada ao alojamento conjunto logo após o nascimento.

Com três dias de vida apresentou sucção débil, distensão abdominal, vômitos, distúrbio de perfusão, exantema e febre. Encaminhado à UTI neonatal para monitorização hemodinâmica e rastreamento infeccioso. O diagnóstico de internação foi de sepse neonatal precoce provável.

Na UTI neonatal foi iniciado ampicilina e gentamicina e coletados: hemocultura, hemograma completo, proteína C reativa (PCR), exame de urina elementos e sedimentos anormais (EAS) e urocultura por cateterismo vesical, sorologia para o grupo TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes), sorologia para sífilis tipo *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), sorologia para vírus da imunodeficiência humana (HIV); e punção lombar para avaliar celularidade, bioquímica, cultura e pesquisar herpes vírus.

No 4º dia de vida apresentou piora clínica caracterizada por crise convulsiva e apneia. Foi iniciada medicação anticonvulsivante, aciclovir venoso e instalado suporte ventilatório não invasivo com pressão expiratória positiva contínua. Realizada coleta

de sangue e urina para sorologia para VDEN, VZIK e VCHIK do RN e da mãe e dos familiares (avô e pai). O exame de fundo de olho, a ultrassonografia transfontanela e o vídeo-eletroencefalograma foram normais. A investigação para TORCH, HIV e sífilis foi negativa.

Fez 8 dias de ampicilina e gentamicina e 11 dias de aciclovir, suspenso após resultado da IgM para HERPES vírus negativo.

Os exames laboratoriais de internação foram normais, porém evoluíram com piora mostrando trombocitopenia, linfopenia e anemia. A contagem de plaquetas chegou a 15000 mm³ sendo necessário a transfusão de concentrado de plaquetas. As culturas de sangue, LCR e urina foram negativas.

O diagnóstico de FC foi confirmado por meio de IgM positiva da mãe e do bebê. O RN teve alta após 15 dias de internação e segue em acompanhamento com pediatra e neurologista, com evolução favorável.

Caso 2

Primigesta, a termo, com história de 24 horas antes do parto apresentar febre (38°C), mialgia, artralgia, cefaleia retrorbitária e exantema maculopapular. Internada para investigação clínica de doença exantemática e monitorização da vitalidade fetal. Solicitado RT-PCR para VZIK e VCHIK, sorologias para VCHIK, VDEN e grupo TORCH, anti HIV, VDRL, hemograma completo, proteína C reativa (PCR), EAS e urocultura.

Após realizar cardiotocografia, que mostrou sinais de sofrimento fetal, foi indicado a interrupção da gestação por parto cesariana. Após 24 horas do parto não apresentava mais febre, mas mantinha exantema maculopapular e queixava-se de artralgia, mialgia e cefaleia retro-orbitária. Recebeu alta hospitalar no 7º dia pós-parto sem queixas álgicas.

Recém-nascido, em março de 2016, a termo, parto cesariana por sofrimento fetal, bolsa rota no ato, idade gestacional por Ballard de 38 semanas e 3 dias com peso de nascimento de 2490g, sendo classificada como pequena para a idade gestacional, e Apgar no 1º e 5º minuto 9. Encaminhada ao alojamento conjunto para aleitamento materno exclusivo ao seio.

No alojamento conjunto foi realizado rastreamento infeccioso com 24 e 48 horas de vida devido história materna de febre no momento do parto. Esses exames foram normais. No 3º dia de vida apresentou hipoatividade, sucção débil, irritabilidade

ao manuseio e hipoglicemia sendo suspensa a alta hospitalar e repetido rastreio infeccioso com hemograma completo, proteína C reativa (PCR), hemocultura, punção lombar, EAS e urocultura. Os resultados dos exames mostraram proteína C reativa (PCR) aumentada, LCR normal, hemograma com desvio para esquerda, anemia, trombocitopenia e linfopenia. Iniciado antibioticoterapia venosa devido ao diagnóstico de sepse neonatal precoce provável. Encaminhada à unidade intermediária para instalação de hidratação venosa.

No 6º dia de vida apresentou febre (38,5°C) e mantinha hipoatividade, irritabilidade ao manuseio e hipoglicemia. Coletado sangue para realização de RT-PCR para VZIK e sorologia para VDEN e VCHIK. Encaminhada à UTI neonatal para monitorização hemodinâmica. Internada na UTI neonatal com hipótese diagnóstica de virose congênita. Com 12 dias de vida, voltou a apresentar febre (37,8°C) e apareceram lesões papulares descamativas em membros e tronco, lesão perioral hiperpigmentada e crostosa com aspecto de infecção secundária e edema da articulação do tornozelo bilateralmente sem sinais flogísticos. A proteína C reativa (PCR) estava aumentada e o hemograma completo mostrou leucocitose com desvio para esquerda, linfócitos normais e trombocitopenia. Trocado antibiótico para oxacilina.

Ecocardiograma com doppler, ultrassonografia transfontanela e fundo de olho foram normais. Culturas de urina, sangue e LCR foram negativas.

Investigação para TORCH, HIV, sífilis, Zika e dengue foram negativas. RT-PCR para VCHIK detectável e IgM VCHIK positiva.

Exames do RN, RT-PCR VZIK no sangue e urina não detectável, antígeno NS1 dengue não reagente e IgM e IgG VCHIK negativas.

O recém-nato teve alta hospitalar com 28 dias de vida para acompanhamento no ambulatório. Na consulta ambulatorial com 2 meses de vida e 1 mês após a alta hospitalar, lactente mantinha lesões hipercrômicas, principalmente perioral e apresentava irritabilidade, choro irritado, hipertonia de membros e hipotonia cervical. Realizado rastreamento infeccioso com hemograma completo, proteína C reativa, urocultura e punção lombar. Colhido sorologia e RT-PCR para VDEN, VZIK e VCHIK no sangue, urina e LCR.

O hemograma foi normal e a proteína C reativa foi normal. VCHIK foi detectável no LCR pela técnica de RT-PCR e IgM VCHIK foi positiva no sangue e líquido.

No momento, encontra-se em acompanhamento ambulatorial multidisciplinar sem déficit cognitivo e motor.

Caso 3

Gestante com idade gestacional de 36 sem foi internada em unidade semi-intensiva 48 horas antes do parto com quadro de febre alta (38,1°C) acompanhada de calafrio, trombocitopenia, mialgia, exantema maculopapular e artralgia simétrica em articulações dos joelhos, tornozelos e interfalangeanas proximais e distais. Evoluiu com trabalho de parto prematuro e amniorrexe prematura sendo indicada interrupção da gestação por parto cesariana. Colhido sorologia materna para VDEN, VCHIK, grupo TORCH, anti HIV e VDRL, RT-PCR para VDEN, VCHIK e VZIK.

Recém-nascido prematuro limítrofe, em janeiro de 2017, com idade gestacional pelo Ballard de 36 semanas e 6 dias, peso de nascimento 3400g, adequado para idade gestacional, Apgar no 1º minuto 8 e no 5º minuto 9.

Encaminhado à UTI neonatal para monitorização clínica e hemodinâmica devido à suspeita clínica de FC na mãe. Feito rastreamento infeccioso com 24 horas de vida que foi negativo. Com 4 dias de vida foi coletado sangue e urina para sorologia e RT-PCR para VDEN, VZIK e VCHIK. Na UTI neonatal permaneceu assintomático durante toda internação. Teve alta hospitalar com 7 dias de vida sugando o seio materno.

Diagnóstico de FC confirmado na gestante com RT-PCR detectável e IgM positiva para VCHIK.

Tabela 3 – Dados clínicos e laboratoriais das gestantes acompanhadas no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.

Caso	Sinais Clínicos	RT-PCR VCHIK	IgM VCHIK	RT-PCR VZIK	IgM VDEN
1	Febre, exantema e artralgia	SI	Pos	SI	SI
2	Febre, exantema e artralgia	Pos	Pos	Neg	Neg
3	Febre, exantema e artralgia	Pos	Pos	Neg	Neg

SI: sem informação; Pos: positivo; Neg: negativo

Tabela 4 – Achados laboratoriais de gestantes com febre Chikungunya acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.

Caso	Achados laboratoriais
1	Trombocitopenia (<150.000 mm ³) Linfopenia (<22% ou < 2000 mm ³)
2	Trombocitopenia (<150.000 mm ³) Linfopenia (<22% ou < 2000 mm ³) PCR (>5,0)
3	Trombocitopenia (<150.000 mm ³) PCR (>5,0)

PCR: proteína c reativa

Tabela 5 – Achados clínicos em recém-nascidos com febre Chikungunya acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.

Caso	Achados clínicos
1	Febre, sucção débil, irritabilidade, exantema, apneia e convulsão
2	Febre, sucção débil, irritabilidade, exantema, lesão vesicobolhosa, hiperpigmentação, exantema, edema articular
3	Assintomático

Tabela 6 – Achados laboratoriais em recém-nascidos com febre Chikungunya acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.

Casos	Achados laboratoriais
1	Trombocitopenia (<150000 Linfopenia (<22% ou < 2000 mm ³) PCR (>5,0) Anemia
2	Trombocitopenia (<150000 mm ³) Linfopenia (<22% ou < 2000 mm ³) PCR (>5,0) Anemia
3	Sem alterações

PCR: proteína c reativa

Tabela 7 – Dados clínicos e laboratoriais dos recém-nascidos acompanhados no estudo no período de novembro 2015 a janeiro 2017.

Caso	Sexo	Idade*	Sinais Clínicos	RT-PCR VCHIK	IgM VCHIK	RT-PCR VZIK	IgM VDEN
1	F	2 dias	Febre, exantema, irritabilidade, convulsão, sucção débil	SI	Pos	SI	SI
2	F	4 dias	Febre, manchas hiperocrômicas, lesões vesicobolhosas, edema articular, sucção débil	Pos (LCR)	Pos	Neg	Neg
3	M	1 dia	Assintomático	Pos (sangue do cordão)	Neg	Neg	Neg

F: feminino; **M:** masculino; **SI:** sem informação;

Pos: positivo **Neg:** negativo

*Idade de início dos sintomas e de internação na UTI neo

6 DISCUSSÃO

A transmissão vertical de VCHIK foi relatada pela primeira vez durante a epidemia 2005-2006 na Ilha da Reunião, ocorrendo quase que invariavelmente durante a viremia materna no período periparto com uma taxa de transmissão vertical em torno de 50% e com uma alta carga viral na placenta (Gérardin et al. 2008; Robillard et al. 2006).

A revisão sistemática foi realizada com o objetivo de descrever as características perinatais, clínicas e laboratoriais da transmissão vertical e particularmente as consequências da viremia nos recém-natos. Nela observou-se heterogenicidade dos estudos, dificultando a comparação entre os mesmos. A maioria dos estudos, decorrentes da epidemia que acometeu a ilha do Oceano Índico e onde houve mutação do vírus de genoma ECSA, demonstrou os efeitos da infecção periparto resultante da transmissão vertical do VCHIK no momento da viremia materna. Não há na literatura estudos de coorte, que relatem transmissão vertical, com os outros tipos de genoma do vírus Chikungunya. Apenas os estudos de coorte de Fritel (2010), Sennanayake (2009) e Leglet (2006) descrevem a transmissão vertical, bem como o estudo seccional de Gérardin (2008). A revisão foi limitada pelos poucos dados na literatura mundial, inclusive nos países que no momento estão com epidemia do VCHIK ou sob ameaça do surgimento de uma epidemia. A revisão incluiu os relatos e séries de caso devido a escassez de estudos na literatura.

Em todos os casos da revisão de literatura a transmissão vertical ocorreu independente da via do parto (13 cesários e 12 normais). A prematuridade foi um desfecho da gestação em 46% dos estudos, portanto podendo ser desencadeada pela infecção viral. A maioria desses RNs nasceram saudáveis desenvolvendo sinais e sintomas clínicos da infecção pelo CHIKV ainda na primeira semana de vida. Sofrimento fetal foi relatado como causa da indicação do parto cesário sendo relatado em 69,2% dos casos no estudo de Gérardin et al. (2008).

Apesar da confirmação laboratorial de transmissão vertical do VCHIK em todos os RNs, algumas gestantes só tinham diagnóstico clínico-epidemiológico da infecção, demonstrando a dificuldade de detecção viral e conversão sorológica simultâneas no binômio materno-infantil. No estudo de Torres et al. (2016) foi usado o critério clínico epidemiológico em 205 gestantes na República Dominicana e 17 gestantes na

Colômbia. Torres et al compararam as manifestações clínicas nos RNS dos casos confirmados laboratorialmente com os prováveis e relataram que exantema, hiperalgesia, hiperpigmentação e meningoencefalite só foram observados nos casos confirmados, indicando a possibilidade da associação desses sintomas com a FC no neonato. Ainda assim a comprovação laboratorial é importante para diferenciar a FC de outras causas de febre no recém-nascido. Entre os 79 RNs não confirmados laboratorialmente, foram observados 4 óbitos (taxa de letalidade 5,1%). Essa taxa de letalidade foi maior do que a observada na Ilha da Reunião, em Comoros e Sri Lanka, onde não houve relato de óbito durante a epidemia (Torres et al. 2016). Essa diferença de taxa alerta para a necessidade de estudos que mostrem a relação do genoma asiático do VCHIK com maior letalidade. Por outro lado, esse aumento da letalidade pode ser decorrente de uma maior vigilância e notificação dos casos, ou ser resultante de serviços de assistência materno-infantil mais precários nesses países da América Latina que participaram do estudo.

O presente estudo de relato de casos apresentou algumas limitações como o recrutamento de mulheres sintomáticas no momento do parto ou período periparto, que ficou reduzido com o fechamento de uma das maternidades e com a diminuição dos casos prováveis e confirmados no RJ. Houve maior recrutamento de RNs sintomáticos nas UTIs neonatais das maternidades, levando à descrição dos casos mais graves. O atraso do resultado dos exames impactou na obtenção de informações prejudicando o acompanhamento prospectivo dos casos.

No nosso relato de casos descrevemos três infecções por VCHIK na gravidez com os seguintes desfechos: prematuridade e dois casos de sepse neonatal com manifestações neurológicas graves. Todos necessitaram de internação em UTI neonatal para monitorização hemodinâmica e tratamento de suporte. A seleção dessas gestantes sintomáticas foi feita no período periparto, com início da apresentação dos sinais e sintomas de FC 1 a 2 dias antes do parto. Os partos foram cesários, as indicações foram por sofrimento fetal, condição clínica materna e um caso sem indicação relatada; 2 partos a termo e 1 parto prematuro. A transmissão vertical VCHIK ocorreu durante a viremia materna no momento do parto e a apresentação clínica pelo VCHIK no RN em torno do 3º dia de vida como relatado na literatura (Gérardin et al. 2008). Um dos RNs permaneceu assintomático durante o período de vigilância na UTI neonatal. A descrição clínica e o desfecho dos nossos casos foram semelhantes aos dos obtidos pela revisão sistemática.

Todas as gestantes do nosso estudo também apresentaram febre, artralgia, exantema e trombocitopenia como achados clínicos e laboratoriais predominantes, concordantes com os achados clínicos da revisão sistemática, porém poucas informações em relação aos achados laboratoriais foram relatadas pela revisão. As manifestações clínicas da infecção VCHIK apresentadas pelas gestantes não foram diferentes da apresentação de mulheres não gestantes como já relatado por outros autores. (Economopoulou et al. 2009).

Em relação à gravidade da FC materna, um estudo de série de casos em gestantes, na epidemia de FC em 2015 na Colômbia, mostrou que a infecção pelo VCHIK na gestante pode levar à sepse com hipoperfusão e disfunção de múltiplos órgãos. Cerca de 9 gestantes avaliadas no estudo ficaram internadas em UTI e 7 dessas tiveram sepse grave, porém não houve relato de óbito (Escobar et al. 2017). Uma gestante, incluída no nosso relato de casos, apresentou quadro clínico de sepse e foi internada em UTI para monitorização hemodinâmica, onde evoluiu com trabalho de parto prematuro e ruptura prematura de membranas ovulares. O quadro clínico materno evoluiu com melhora no decorrer da internação. Apesar da gravidade materna e da presença do VCHK identificado por RT-PCR no cordão umbilical, aparentemente não houve infecção do RN, já que ele permaneceu assintomático, com RT-PCR VCHIK negativa e sorologia IgM e IgG anti-VCHIK colhidas na primeira semana de vida, e pareadas com 15 dias de vida e 6 meses de idade, todas negativas. Não houve óbito de gestantes no nosso relato de casos, diferente de um dos estudos incluídos pela revisão sistemática, no qual foi relatado um óbito com sepse como causa de morte materna (Gilbert et al. 2017). Do mesmo modo, estudos prévios em pacientes adultos não gestantes já indicavam que a infecção VCHIK poderia causar doença grave e óbito relacionados à sepse (Rollé et al. 2016), diferente da época anterior à epidemia na Ilha da Reunião, quando a FC era considerada uma arbovirose benigna (Robillart et al., 2006).

Os RNs, do nosso relato de casos, apresentaram febre, exantema e manifestações neurológicas, tais como: convulsões, irritabilidade e hipertonia. Em um deles foi detectado genoma do VCHIK no LCR, ilustrando o tropismo do vírus para o sistema nervoso central. Os sinais e sintomas desses RNs foram inespecíficos, como os que ocorrem na sepse neonatal precoce ou tardia, portanto torna-se importante o diagnóstico diferencial de infecção pelo VCHIK com sepse neonatal.

Encontramos semelhanças entre as características clínicas dos neonatos do nosso relato de casos e os relatos de infecção pelo VCHIK dos RNs analisados na revisão sistemática. As manifestações clínicas predominantes estavam relacionadas com o quadro clínico de sepse neonatal: hipoatividade, irritabilidade, dificuldade de sucção, apneia, instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória. Além disso, a maioria dos RNs apresentou febre, exantema, hiperpigmentação, hiperalgesia, manifestações neurológicas e fenômenos hemorrágicos. A convulsão é a principal manifestação neurológica encontrada nesses neonatos que pode ser decorrente de encefalite e hemorragia intracraniana. Nos nossos casos, a convulsão não teve relação com encefalite nem com hemorragia intracraniana: o RN que apresentou convulsão não apresentou exame de imagem compatível com hemorragia intracraniana e a análise laboratorial do LCR não foi compatível com encefalite. Já o RN que apresentou RT-PCR positiva para VCHIK no LCR não apresentou convulsão.

Na revisão sistemática foram observadas manifestações cardíacas nos RNs como: miocardite, pericardite e derrame pericárdico. As manifestações dermatológicas são bem evidentes no período neonatal com exantema petequeal, maculopapular, dermatose bolhosa, descamação e hiperpigmentação. Apesar das manifestações cutâneas serem comuns, a sua patogênese é desconhecida. O exantema pode ser atribuído à infecção viral como visto em outras doenças exantemáticas virais. A hiperpigmentação é principalmente restrita às áreas de exposição solar, podendo ser atribuída aos efeitos dos raios solares ultravioletas. As úlceras são decorrentes de vasculites por ação do vírus. As manifestações hemorrágicas são devido à trombocitopenia e a descamação é atribuída à diminuição da inflamação nessas áreas (Bath et al. 2011). Não observamos manifestações cardíacas nos RNs do relato de casos, mas sim exantema e hiperpigmentação.

Senanayake et al. (2009) observaram 11 casos de hiperpigmentação cutânea ao nascimento relacionados com infecção materna por VCHIK distante do parto. Desses RNs, três apresentaram sorologia com IgM positiva para VCHIK, 6 IgM negativas e dois não foram testados. Esses RNs não apresentaram outros sinais e sintomas da FC e a hiperpigmentação desapareceu em torno de 6 a 7 meses. No nosso segundo relato de caso, observamos hiperpigmentação cutânea durante a internação. No acompanhamento ambulatorial foi notado a recrudescência da hiperpigmentação, com manutenção de irritabilidade e presença do VCHIK no LCR

(RT-PCR), cujos efeitos no neurodesenvolvimento da criança ainda são desconhecidos.

Ao contrário da maioria dos relatos sobre viremia na FC, que usualmente dura de 2 a 6 dias, a duração da viremia no segundo caso do nosso relato, o mesmo que apresentou hiperpigmentação, foi prolongada por 2 meses após o nascimento, com VCHIK detectada por RT-PCR no LCR, a mais longa duração já relatada. O RN persistiu com sintomas neurológicos aos 2 meses de idade, provavelmente como resultado da replicação viral no LCR. Esta é a primeira evidência da literatura de um possível envolvimento neurológico com viremia prolongada no RN. Outro único relato anterior na literatura é de uma replicação viral durante 1 mês em paciente adulto com doença de Addison e em uso de corticoide (Chung e Chlebicki, 2013).

Gérardin (2014; 2008) descreveu que a doença perinatal pode ser grave em metade dos casos, além de causar sequela neurológica grave, como atraso neurocognitivo e motor. Até o momento dessa descrição os neonatos evoluíram bem, com mediana de idade de 18 meses (12 – 24 meses). O seguimento desses casos em ambulatório com equipe multidisciplinar até pelo menos nos primeiros dois anos de idade é necessário para acompanhamento do desenvolvimento neurológico e estimulação precoce.

O principal achado laboratorial da FC observado na literatura, a linfopenia, está relacionada à viremia quando a contagem de linfócitos é menor que 1000 células/mm³. A linfopenia estava presente em nosso relato de casos, porém na revisão sistemática, não foi a alteração laboratorial mais encontrada. Outras alterações laboratoriais como o aumento do nível de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase no sangue, e hipocalcemia, não foram observados nos nossos casos, mas foram relatados nos casos da revisão sistemática. A velocidade de hemossedimentação e a PCR-t estão geralmente aumentadas e correlacionadas com doença ativa (Weaver e Lecuit, 2015). A trombocitopenia (plaqueta < 150000 mm³) é um achado laboratorial frequente nos casos relatados nos estudos selecionados para a revisão sistemática e também nos RNs do nosso relato de casos e está relacionada aos quadros clínicos de hemorragia cerebral, gastrointestinal e conjuntival.

O diagnóstico da FC baseia-se em critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Porém, os critérios de definição de casos da Organização Mundial de Saúde foram elaborados para detecção de febre VCHIK em adultos, tendo como um dos principais sintomas artralgia/artrite. É definido como caso possível no paciente

adulto quando não é explicado por outras condições como dengue, outras infecções por alfavírus, artrite infecciosa e malária em áreas endêmicas, que podem cocircular dentro da mesma região geográfica (Burt et al. 2012).

Na transmissão vertical além das outras arboviroses com desfechos semelhantes da gestação (prematuridade, aborto, sofrimento fetal) a sepse neonatal deve alertar os neonatologistas para o diagnóstico diferencial. Os nossos casos foram todos negativos para coinfeção por VZIK e VDEN, mas foram tratados para infecção bacteriana pela gravidade dos casos e impossibilidade de afastar esse diagnóstico. A hiperalgesia, de difícil avaliação, e a irritabilidade, embora comuns na infecção neonatal pelo VCHIK não são específicas e podem estar relacionadas à encefalite e sepse neonatal de diversas causas. Embora os critérios clínicos epidemiológicos sejam importantes para abordagem clínica e terapêutica desses RNs, sobretudo em contextos epidêmicos, não existe um critério clínico específico que defina o caso de infecção pelo VCHIK nos neonatos, sendo o diagnóstico laboratorial ainda essencial para a confirmação da infecção.

Uma importante observação, tanto na revisão sistemática quanto no relato de casos, é que a dor do recém-nascido é subestimada. Em apenas três estudos da revisão sistemática e em um relato de casos foram usados fármacos para o alívio da dor. Em apenas um estudo foi aplicada escala da dor para monitoramento dos recém-nascidos. É importante que se institua de rotina a monitorização da dor do recém-nascido nas unidades de tratamento intensivo neonatal. A artralgia pode não ter sido uma manifestação clínica relatada com frequência na revisão sistemática, provavelmente porque a dor não foi valorizada.

Em um RN do relato de casos, não foi possível confirmar a infecção VCHIK nas amostras pareadas do neonato, possivelmente devido a algum fator que reduza a sensibilidade dos testes (resultado falso negativo) ou por causa da imaturidade do sistema imune do RN para produzir IgM, ou porque não houve transmissão vertical. Foram pareadas amostras de sangue desse RN com 6 meses de vida e as IgM e IgG anti-VCHIK mantiveram-se negativas, que somadas à ausência de sintomas no RN sugerem que não houve infecção do RN por VCHIK. Da mesma forma, um estudo sobre a cinética das imunoglobulinas maternas encontradas nos RNs assintomáticos mostrou que bebês que nasceram de gestantes VCHIK positiva além de permanecerem assintomáticos não apresentaram IgM anti-VCHIK no nascimento nem em pareamentos sequenciais e o seguimento sorológico nesses RNs mostrou que

houve reversão e o desaparecimento das IgGs maternas (Ramful et al. 2013). Se a sensibilidade dos exames sorológicos não for adequada ou se o RN não for capaz de produzir imunoglobulinas por imaturidade do sistema imune poderemos estar diante de casos de infecção assintomática do RN, cujas repercussões para o seu desenvolvimento neurológico são desconhecidas.

Embora a epidemia de VCHIK tenha começado nas Américas em dezembro de 2013 e o primeiro caso de transmissão autóctone no Brasil tenha sido em 2014, pesquisas clínicas, epidemiológicas e moleculares são raras nesses locais, inclusive no Brasil. Existe uma necessidade urgente de mais estudos clínicos e epidemiológicos para entendermos melhor o impacto do VCHIK na gestante e no seu neonato.

Os casos relatados demonstraram o quanto a infecção congênita por VCHIK pode ser grave e, portanto a importância de incluí-la no diagnóstico diferencial de sepse quando as mães têm sinais clínicos da doença e vivem em áreas afetadas. Diante da possibilidade de infecção com manifestações tardias, recomendamos manter esses casos na maternidade por uma semana com vigilância clínica e laboratorial através da monitorização seriada de hemograma com contagem de plaquetas. Caso se tornem sintomáticos ou apresentem linfopenia ou trombocitopenia os RNs devem ser transferidos para uma unidade neonatal de cuidados intensivos.

Como já mostrado em outras doenças infecciosas virais de transmissão vertical, como hepatite B e febre do Nilo Ocidental, esta última sem registro no Brasil, a neutralização do vírus em RNs expostos pode constituir uma abordagem útil para prevenir a infecção neonatal. Este estudo contribui com uma importante avaliação logística para ensaios clínicos com imunoglobulina hiperimune anti-VCHIK, já que a sua eficácia depende da velocidade da confirmação diagnóstica, preferencialmente por um teste rápido, seguida da administração de IG nas primeiras 24 horas de vida do neonato. Para a viabilização do ensaio clínico, a vigilância de gestantes com exantema nas maternidades deve ser intensificada e estendida aos RNs por pelo menos 1 semana após o nascimento.

7 CONCLUSÃO

A revisão sistemática confirmou a gravidade dos casos de transmissão vertical no momento da viremia materna, o tropismo do vírus pelo sistema nervoso central, a

necessidade de suporte intensivo para os RNs e a necessidade da vigilância das gestantes durante toda a gravidez.

A transmissão materno-fetal do VCHIK ocorreu em 2 dos 3 casos estudados, no momento da viremia próxima ao termo, e em todos os casos estava associada à doença neonatal grave iniciada no terceiro dia de vida. A infecção pelo VCHIK no período perinatal é diagnóstico diferencial de sepse neonatal.

A descrição dos casos desse estudo mostra o impacto clínico da infecção por VCHIK nesses RNs que foram diagnosticados com infecção adquirida por transmissão vertical.

8 Recomendações

É importante que os serviços de saúde que atendam essas gestantes estejam informados quanto à necessidade de monitorizá-las e referenciá-las para centros que possam dar suporte intensivo à mãe e ao RN com infecção VCHIK.

É mandatória uma investigação ativa da infecção VCHIK nos casos de sepse neonatal durante a epidemia VCHIK.

Testes rápidos VCHIK poderão ser úteis para a detecção precoce e a abordagem terapêutica da infecção neonatal em áreas endêmicas, bem como a elaboração de critérios clínicos para definição da FC no período neonatal. Por exemplo, a presença de exantema, febre, dor, manifestações neurológicas e edema, sintomas mais prevalentes nos bebês infectados nessa revisão e no relato de casos, poderiam servir para a vigilância da infecção VCHIK no neonato em áreas endêmicas ou em períodos epidêmicos.

É necessário o acompanhamento multidisciplinar não só dos RNS expostos sintomáticos, bem como daqueles expostos assintomáticos, mesmo que permaneçam com sorologia negativa, já que não encontramos na literatura estudos nesse grupo de RNs.

9 PERSPECTIVAS

Estudos longitudinais são necessários para melhor elucidar os efeitos da infecção pelo VCHIK em todos os trimestres de gestação.

Estudos de acompanhamento clínico-laboratorial de RNs de gestantes infectadas se fazem necessários para esclarecimento do significado da presença do vírus no cordão umbilical e da falta de correlação clínico laboratorial no RN.

O acompanhamento do neurodesenvolvimento dos recém-natos com infecção adquirida por transmissão vertical é importante devido os indícios de tropismo e manutenção do VCHIK no SNC.

Ensaio de Imunoglobulina anti-VCHIK no neonato exposto é justificado pela gravidade dos casos adquiridos por transmissão vertical.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarenga C, Silami V, Brasil P, Boechat ME, Coelho J & Nogueira RM. Dengue during pregnancy: a study of thirteen cases. *Am J Infect Dis* 2009;5:295-300

Bandeira AC, Campos GS, Sardi SI, Rocha VFD & Rocha GCMR. Neonatal encephalitis due to Chikungunya vertical transmission: First report in Brazil. *IDCases* 2016 Jul;5:57-59

Bhat RM, Yashaswi R, Ramesh A, Nandakishore B, Sukumar D, Martins J, et al. Mucocutaneous Manifestations of Chikungunya Fever: A Study From An Epidemic In Coastal Karnataka. *Indian J Dermatol* 2011 May;56(3):290-294.

Boumahni B, Kaplan C, Clabé A, Randrianaivo H & Lanza F. Infection materno-foetale à Chikungunya associée à um syndrome de Bernard-Soulier. *Ach Pédiatr* 2011 Mar; 18(3):272-275.

Boumahni B e Bintner M. Devenir à 5 ans des infections materno-foetales à vírus Chikungunya. *Med Trop (Mars)* 2012 Mar;72(Spec No):94-96.

Brasil P, Pereira JP, Raja CG, Damasceno L, Wakimoto M, Nogueira RMR, et al. Zika vírus infection in pregnant women in Rio de Janeiro- preliminar report. *N Engl J Med* 2016;375:2321-34

Brito CAA, Von Sohsten AKA, Leitão CCS, Brito RCCM, Valadares LDA, Fonte CAM, et al. Pharmacologic management of pain in patient with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016 Nov-Dec;49(6):668-679.

Brito CAA. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017 Set-Out;50(5):585-589.

Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT, et al. Chikungunya: a re-emerging vírus. *Lancet* 2012 Feb;379(9816):662-71.

Burt F J, Chen W, Miner J J, Lenschow D J, Meritis A, Schnettler, Kohl A, Rudd P A, Taylor A, Herrero L J, Zaid A, Ng L F P, Mahalingan S. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis* 2017 Apr; 17(4):e107-17.

Cadorna-Correa SE, Castaño-Jaramillo LM & Quevedo-Vélez A. Vertical transmission of Chikungunya virus infection. *Case Report. Ver Chil Pediatr* 2017 Apr;88(2):285-288.

Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya Virus Infection: An Overview. *New Microbiol* 2013 Jul; 36(3):211-27.

Charlier C, Beaudoin MC, Courdec T, Lortholary O & Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *Lancet Child Adolesc Health* 2017 Oct;1(2):134-46.

Chung S, Chlebicki M, A case of Addisonian crisis, acute renal failure, vesiculobullosous rash, rhabdomyolysis, neurological disturbances and prolonged viraemia in a patient on long term steroids. *J Clin Virol* 2013 Jul;57(3):187-190.

Cofré F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, & Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Ver Chilena Infectol* 2016;33(2):191-216

Courdec T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine, et al. A Mouse Model for Chikungunya: Young Age and Inefficient Type-I Interferon Signaling Are Risk Factors for Severe Disease. *PLoS Pathog* 2008 Feb;4(2):e29.

Coyne CB e Lazear HM. Zika virus-reigniting the TORCH. *Nature Reviews* 2016 Nov 14:707

Cunha RV & Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment – A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017 Aug;112(8):523-531.

Das T, Bandiee M, Hoarau J, Trotot P, Denizot M, Yuen G, Sahoo R, Guiraud P, Ramful D, Robin S, Alessandri JL, Gauzere B, Gasque P. Chikungunya virus: CNS infection and pathologies of a re-emerging arbovirus. *Prog Neurobiol* 2010 Jun;91(2):121-9.

Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestation, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect* 2009 Apr;137(4):534-41.

Escobar M, Nieto AJ, Loaiza-Osorio S, Barona JS & Rossa F. Pregnant Women Hospitalized With Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. *Emerg Infect Dis* 2017 Nov;23(11).

Evans-Gilbert T. Case Report: Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection. *Am J Trop Med Hyg* 2017 Apr;96(4):913-915.

Friedman EE, Dallah F, Harville EW, Myers L, Buekens P, Breart G, et al. Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 Oct;8(10):e3226.

Fritel X, Olivier R, Gérardin P, Gauzère BA, Bideault J, Lagarde L, et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. *Emerging Infectious Diseases* 2010 Mar;16(3):418-25.

Galán-Huerta KA, Rivas-Estilla AM, Fernández-Salas I, Farfan-Ale JA, Ramos-Jiménez J. Chikungunya virus: A general overview. *Medicina Universitaria* 2015 Sep;17(68):175-183.

Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randranaivo H, et al. Multidisciplinary prospective study of mother to child Chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med* 2008 Mar;5(3):e60.

Gérardin P. La fièvre Chikungunya chez l'enfant: de l'épidémiologie au traitement. *Mt pédiatrie* 2012;15(2):49-56

Gérardin P, Sampéris S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri J L, Carbinnier M, Rajaoefera I T, Beullier G, Boya I, Noormahomed T, Okoi J, Rollot O, Cotte L, Bandjee M C J, et al (2014). Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother to Child Chikungunya Virus Infection: The Chimere Cohort Study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 Jul;8(7):e2996.

Gnann JW e Whitley RJ. Genital herpes. *N England J Med* 2016; 375:1906

Hass H, Robins S, Ramful D, Houdon L, Minodier P, Gérardin P, et al. Infections à virus Chikungunya chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2009 Oct;16(Sup 2):S72-9.

Honório NA, Câmara DCP, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad Saúde Pública*, 2015 May; 31(5):906-908.

Huggett J, Dheda K, Bustin S & Zumia A. Real-time RT-PCR normalization; strategies and considerations. *Genes Immun* 2005 Jun;6(4):279-284.

Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of Chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in South India. *Int J Dermatol* 2008;47:154-9

Jose J, Snyder JE e Kuhn RJ. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. *Future Microbiol* 2009 Sep;4(7):837-856.

Karthiga V, Kommu PPK & Krishnan L. Perinatal Chikungunya in twins. *J Pediatr Neurosci* 2016 Jul-Sep;11(3):223-4.

LaBeaud AD, Banda T, Brichard J, Muchiri EM, Mungai PL, Mutuku FM, et al. High Rates of O'Nyong Nyong and Chikungunya Virus Transmission in Coastal Kenya. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 Apr;9(2): e0003674.

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8):1232-9

Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Panella AJ, Velez JO, Lambert AJ, et al. Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(5):764-7

Le Bomin A, Hebert JC, Marty P, e Delaunay P. Chikungunya Confirmé Chez L'Enfant à Mayotte a Propos de 50 Cas Hospitalisés, Février-Juin 2006. *Med Trop* 2008; 68(5):491-495.

Leglet Y, Barau G, Robillard PY, Randrianaivo H, Michhault A, Bouveret A, et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risqué de transmission materno-foetale. *J Gynecol Biol Reprod (Paris)* 2006 Oct;35(6):578-583

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ionnidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009 Jul;6(7):e1000100.

Lyra PPR, Campos GS, Bandeira ID, Sardis SI, Costa LFM, Santos FR, Ribeiro CAS, Jardim AMB, Santiago ACT, Oliveira PMR, Moreira LMO. Congenital Chikungunya vírus infection after an outbreak in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Perinat Rep* 2016 Jul;6(3):e299-e300.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Chikungunya: manejo clínico. Brasília (DF); 2017; 48(45).

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 50. Brasília (DF); 2017.

Moura AAS, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJR, Ribeiro MRC, Branco MRFC, et al . Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1953-56

Muñoz CM, Castillo JO, Salas D, Valderrama MA, Rangel CT, Vargas HP, et al. Manifestaciones mucocutáneas atípicas por fiebre por el virus Chikungunya em neonato y lactantes de Cúcuta, Los Patios y Villa del Rosario, Norte de Santander, Colombia, 2014. *Biomédica* 2016;36:368-77.

Nigam A, Sharma S, Jain A, Gupta A & Prakash A. Vertical Transmission of Chikungunya Manifesting as Foetal Pericardial Effusion. *J Assoc Physicians India* 2016 Dec;64(12):76-79.

Nunes MRT, Faria NR, Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, Oliveira LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* 2015 Apr;13:102.

Pan American Health Organization. Preparedness and Response for Chikungunya Virus: Introduction in the Americas. Washington (DC): PAHO, 2011.

Pan American Health Organization/World Health Organization. Number of Reported Cases of Chikungunya Fever in the Americas, by Country or Territory 2017. *Epidemiological Week/EW* 51 (Updated as of 22 December 2017)

Pan American Health Organization. Number of reported cases of CHIK fever in in the Americas, by Country or Territory 2013-2014, and 2015. Accessed 2 May 2016

Paquet C, Quatresous I, Solet JL, Sissoko D, Renault P, Pierre V, et al. Chikungunya outbreak in Réunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006. *Euro Surveill* 2006 Feb;11(5):2891.

Passi GR, Khan YZ & Chitnis DS. Chikungunya Infection in Neonates. *Indian Pediatr* 2008 Mar; 45:240-2.

Pialoux G, Gauzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis* 2007 May;7(5):319-27.

Pinzón-Redondo H, Caciado AP, Redondo KB, Vergara AZ, Pérez IT, Fortich R, et al. Risk Factors For Severity Of Chikungunya In Children. *Pediatr Infect Dis J* 2016 Jun;35(6):702-4.

Rajapakse S, Rodrigo C e Rajapakse A. Atypical manifestations of Chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010 Feb;104(2):89-96.

Ramos R, Viana R, Brainer-Lima A, Florêncio T, Carvalho MD, Linden V, et al. Perinatal Chikungunya Virus-Associated Encephalitis Leading to Postnatal Onset Microcephaly and Optic Atrophy. *Pediatr Infect Dis J* 2018 Jan;37(1):94-95.

Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, Beullier G, Attali T, Samperiz S, Fourmaintraux A, Alessandri J. Mother to child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007 Sep;26(9):811-815

Ramful D, Sampéris S, Fritel X, Michault A, Bandjee MCJ, Rollot O, Boumahni B, Gérardin P. Antibody kinetics in infants exposed to Chikungunya virus infection during pregnancy reveals absence of congenital infection. *J Infect Dis* 2014 Jun; 209:1726-30.

Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007 Oct;77(4):727-31.

Ribeiro CF, Silami VG, Brasil P, Coelho J, Muniz AG, e Nogueira RMR. Perinatal Transmission of Dengue: A Report of 7 Cases. *J Pediatr* 2013;163:1514-6

Ritz N, Hufnagel M & Gérardin P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015 Jul;34(7):789-91.

Robillard P Y, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djémili S, Choker G, Wolter M R, Barau G. Transmission vertical materno-foetale du virus Chikungunya. Dix cas observés sur l'Île de la Réunion chez 84 femmes enceintes. *Presse Med* 2006 May;35(5 Pt 1):785-8.

Robinson MC. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika territory, in 1952-53. *Trop Med Hyg* 1955 Jan;49(1):28-57.

Rollé A, Schepers K, Cassadou S, Curlier E, Madeux B, Storck CH, et al. Severe Sepsis and Septic Shock Associated With Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016 May;22(5):891-194.

Ross RW. The newala epidemic. The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. *J Hyg (Lond)* 1956 Jun;54(2):177-91.

Sampedro A, Aliaga L, Mazuelas P e Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Microbiol Clin* 2011;29(5):15-20

Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, Boletim epidemiológico arboviroses (2018)

Senanayake MP, Senanayake SM, Vidanage KV, Gunasena S e Lamabadusuriya SP. Vertical transmission in Chikungunya infection. *Ceylon Med J* 2009 Jun;54(2):47-50.

Seetharam KA, Sridevi K e Vidyasagar P. Cutaneous manifestation of Chikungunya fever. *Indian Pediatr* 2012;49:51-53

Shenoy S e Pradeep GCM. Neurodevelopment Outcome of Neonates with Vertically Transmitted Chikungunya Fever with Encephalopathy. *Indian Pediatr* 2012 Mar;49(3):238-40.

Shet A. Congenital and perinatal infections: Throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr* 2011;78:88-95.

Shrivastava A, Beg MW, Gujrati C, Gopalan N e Rao PVL. Management of a Vertically Transmitted Neonatal Chikungunya Thrombocytopenia. Indian J Pediatr 2011 Aug;78(8):1008-1009.

Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troigros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of Chikungunya (acute and persistation presentation). Med Mal Infect 2015 Jul;45(7):243-63.

Singer M, Clifford S, Seymour W, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Spsis-3). JAMA2016;315(8):801-810

Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y e Chipponi J. Methodological Index for Non-Randomized Studies (*MINORS*): Development and Validation of a New Instrument. ANZ J Surg 2003 Sep;73(9):712-716.

Smith AW, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. Lancet Infect Dis 2017 Mar;17(3):e101-6.

Souza TMA, Azeredo EL, Badolato-Corrêa J, Damasco PV, Santos C, Petitinga-Paiva F, et al. First Report of the East-Central South African Genotype of Chikungunya Virus in Rio de Janeiro, Brazil. PLoS Curr 2017 Feb;14:9.

Socarras JLA, González MO, Soler JAV, Morales AJR & Paredes CF. Congenital and Neonatal Chikungunya in Colombia. J Pediatric Infect Dis Soc 2016 Sep;5(3):e17-e20.

Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, et al. Characterization of Reemerging Chikungunya Virus. Plos Pathog 2007;3(6):e89.

Taksande A e Vilhekar KY. Neonatal Chikungunya Infection. J Prevent Infect Control 2015;1(1):8.

Terk-Shin T, Yiu-Ewing K, Bernett L, Hapuarachchige CH, Abeyewickreme W, Lee-Ching Ng, et al. A Systematic Meta-analysis of Immune Signatures in Patients With Acute Chikungunya Virus Infection. *J Infect Dis* 2015 Jun; 211(12):1925-35.

Thiberville SD, Moyen N, Maguiraga LD, Nougairede A, Gould EA, Roques P, Lamballerie X. Chikungunya Fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res* 2013 Sep;99(3):345-370.

Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. Transmission materno-foetale précoce du virus Chikungunya. *Presse Med* 2006 Nov;35(11 Pt1):1664-1666.

Torres JR, Falleiros-ArlantLH, Dueñas L, Pleitez-Navarrete J, Salgado DM, Brea-DelCastillo J. Congenital and perinatal complications of Chikungunya fever: a Latin American experience. *Int J Infect Dis* 2016 Oct;51:85-88.

Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007 Dec;3(12):e201.

Vasani R, Kanhere S, Chaudhari K, Phadke V, Mukherjee P, Gupta S, et al. Congenital Chikungunya – A Cause of Neonatal Hiperpigmentation. *Pediatr Dermatol* 2016 Mar-Apr;33(2):209-212.

Villamil-Gómez WE, Silvera LA, Ramos AM, Vergara AG, Palacios TM, Corrales MB, Morales AJR. Congenital Chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: a case series. *J Trop Pediatr* 2015 Oct;61(5):386-392.

Villamil-Gómez WE et al. Zika, dengue e Chikungunya co-infeccion in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis* 2016 Oct;51:135-138.

Yactayo S, Staples JE, Millot V, Cibrelus L, Ramon-Pardo P. Epidemiology of the Chikungunya in the Americas. *J Infect Dis* 2016 Dec;214(S5):441-5.

Watanaveeradej V, Endy TP, Simasathien S, Kerdpanich A, Polprasert N, Aree C, et al. The Study Transplacental Chikungunya Virus Antibody Kinetics, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2006 Nov;12(11):1770-2.

Weaver SC e Lecuit M. Chikungunya vírus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med* 2015 Mar;372(13):13 201.

Wilder-Smith A, Gubler DJ, Weaver SC, Monath TP, Heymann DL, Scott TW. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis* 2017 Mar;17(3):e101-06.

Zeller H, Van Bortel W, and Sudre B. Chikungunya: Its History in Africa and Asia and Its Spread to New Regions in 2013-2014. *J Infect Dis* 2016 Dec; 214(S5): S436-40.

11 ANEXOS

11.1 Anexo 1 – Formulário de extração de dados:

Formulário de extração de dados

Transmissão Vertical de Chikungunya no Período Neonatal: uma revisão sistemática

Pesquisadora:

Data de coleta:

Informações gerais sobre o estudo:

1. Número de identificação:
2. Título:
3. Autores:
4. Revista:
5. Ano de publicação:
6. País:
7. Idioma de publicação:
8. Instituição financiadora:

Características do estudo:

Os dados devem ser coletados preferencialmente da Seção Métodos dos artigos

9. Desenho: () prospectivo () retrospectivo () observacional () experimental
Se observacional: () seccional () coorte () caso-controle () outros:
relato de caso
10. Número total de neonatos avaliados:
11. Período do estudo:

Características da população de estudo

Os dados devem ser coletados preferencialmente das Seções Métodos e Resultados dos artigos

▪ Recém-nascidos:

a. Características perinatais:

12. Idade:
13. Idade gestacional:
14. Sexo:
15. Tipo de parto:
16. Peso de nasc:

17. Local (setting): () UTI-neo – ao nascer () alojamento conjunto () unidade intermediária

b. Investigação diagnóstica:

18. Método diagnóstico para CHIKV: () Sorologia IgM () Sorologia IgG () RT-PCR

() Isolamento viral

19. Exames laboratoriais:

() Hemograma completo () Hemocultura () PCR () Enzimas hepáticas
() TORCHS () RT-PCR DENV () RT-PCR ZIKV () Sorologia DENV
() Sorologia ZIKV () Líquor cefalorraquidiano () Outros:

20. Achados laboratoriais:

() Trombocitopenia
() Linfopenia
() Anemia
() Alteração de enzimas hepáticas
() Sorologia grupo TORCHS alterada? () sim () não
() Bioquímica e celularidade do LCR: () Normal () Alterado
() Cultura do LCR: () Positiva () Negativa
() Hemocultura: () Positiva () Negativa
() RT-PCR DENV: () Positiva () Negativa
() RT-PCR ZIKV: () Positiva () Negativa
() RT-PCR CHIKV: () Positiva () Negativa
() Sorologia CHIKV :
() Outros: _____

21. Manifestações clínicas:

() Cutâneas:
() Respiratórias:
() Neurológicas:
() Hematológicas :
() Músculo-esquelética:
() Cardiovasculares:
() Sepses precoce:
() Sepses tardia
() Outras: _____
Óbito S () N ()
Sequela S () N () Sem informação ()

Início dos sintomas:

Tempo de Internação:

Criança teve acompanhamento após a alta?

S () N () Sem informação ()

Tempo de Acompanhamento:

22. Exames Complementares de imagem:

- USTF
 TC de crânio
 RNM de crânio
 Ecocardiograma :
 Outros: _____

c. Tratamentos e Desfechos

Os dados devem ser coletados preferencialmente das Seções Métodos e Resultados dos artigos

23. Tratamento: Aminas Antibioticoterapia Imunoglobulina hiperimune anti CHIKV

Nenhum Hemoderivados Quais? Não farmacológico/Suporte

Outros:

24. Oxigenioterapia: Sim Não Qual?

▪ **Gestantes**

25. Gestante teve infecção pelo CHIKV Sim Não Sem informação

26. Em que idade gestacional?

27. Manifestação clínica:

28. Início dos sintomas quanto tempo antes do parto?

29. Método diagnóstico materno: Sorologia IgM Sorologia IgG RT-PCR

Isolamento viral Clínico-Epidem.

Outros exames materno:

30. Tratamento materno:

▪ **Recém-nascidos e gestantes:**

31. Se farmacológico – fármacos/classes farmacológicas / dose e posologia, tempo de tratamento

Fármaco ¹ ou Classe farmacológica	Dose(mg) e Posologia(mg/dia)	Tempo do tratamento(dias)	Indicação ² ME/N/C V/Anti pirético/SS/Tromb	Gestante	Recém-nascido

32.Efetividade dos tratamentos

Registrar, quando houver, informações sobre melhora/cura das manifestações (dados quantitativos como % de pacientes com o desfecho ou qualitativos para os relatos de casos e séries de casos)

11.2 Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – IOC



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ -
FIOCRUZ/IOC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de série de casos de febre chikungunya em gestantes e recém-natos, em período epidêmico, em maternidades do Rio de Janeiro : Hospital Universitário Gaffree e Guinle , Instituto Fernandes Figueira , Maternidade Fernando Magalhães e Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra .

Pesquisador: Patricia Brasil

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62557316.3.0000.5248

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: FUNDACAO OSWALDO CRUZ
Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.950.309

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 06 de Março de 2017

Assinado por:
José Henrique da Silva Pilotto
(Coordenador)

11.3 Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – IFF

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de série de casos de febre chikungunya em gestantes e recém-natos, em período epidêmico, em maternidades do Rio de Janeiro : Hospital Universitário Gaffrée e Guinle , Instituto Fernandes Figueira , Maternidade Fernando Magalhães e Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra .

Pesquisador: Patricia Brasil

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62557316.3.3002.5269

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
FUNDACAO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.171.847

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 13 de Julho de 2017

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

11.4 Anexo 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro

SECRETARIA MUNICIPAL DE
SAÚDE DO RIO DE JANEIRO -
SMS/RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de série de casos de febre chikungunya em gestantes e recém-natos, em período epidêmico, em maternidades do Rio de Janeiro : Hospital Universitário Gaffrée e Guinle , Instituto Fernandes Figueira , Maternidade Fernando Magalhães e Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra .

Pesquisador: Patricia Brasil

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 62557316.3.3003.5279

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.127.726

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 20 de Junho de 2017

Assinado por:
Salesia Felipe de Oliveira
(Coordenador)

11.5 Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – HUGG

UNIRIO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E
GUINLE / HUGG- UNIRIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de série de casos de febre chikungunya em gestantes e recém-natos, em período epidêmico, em maternidades do Rio de Janeiro : Hospital Universitário Gaffrée e Guinle , Instituto Fernandes Figueira , Maternidade Fernando Magalhães e Clínica Perinatal Laranjeiras e Barra .

Pesquisador: Patricia Brasil

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62557316.3.3001.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/HUGG/UNIRIO

Patrocinador Principal: Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.478.494

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 30 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Pedro Eder Portari Filho
(Coordenador)

11.6 Anexo 6 – Questionário do recém-nascido.



Casos suspeitos de chikungunya (Anexo 8)

Questionário do Recém Nascido

Nº de registro na pesquisa :	Data de nascimento :	Idade : dias	meses
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
História Gestacional e Perinatal			
Tipo de parto :		Tempo de bolsa rota :	Aspecto do líq amniótico:
Apgar : 1º 5º 10º		Idade gestacional :	() Ballard () Capurro () DUM
Peso nasc : g	PIG ()	AIG ()	GIG ()
Estatura: cm		PC: cm	
Reanimação na sala de parto :		Intercorrências na gravidez: () diabetes () hipertensão () infecção	
() 1.sim () 2.não		Outras :	
() TOT () VPP () NEOPUFF		Medicamentos : corticoide () 1.sim () 2.não sulfato de Mg () 1.sim () 2.não	
() O2INAL () MCE () DROGAS		Outros :	

Início da Febre	___/___/___	Término da Febre	___/___/___	Aferida	<input type="checkbox"/>	Temp. máx. aferida: _____
Não aferida		<input type="checkbox"/>				
Interrogatório Sintomatológico						
Data	___/___/___					
Hipoatividade	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Febre (no dia da avaliação)	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Sonolência	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Choro fácil / irritação	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Vômitos	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não	Nº de episódios/24 horas:	
Recusa alimentar	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Diarréia	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não	Nº de evacuações/dia	
Fezes com sangue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Exantema	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
	<input type="checkbox"/>	1. Macular	<input type="checkbox"/>	2. Maculopapular	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	3. Papulovesicular	<input type="checkbox"/>	4. Morbilliforme	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	5. Urticiforme				
Tosse	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Coriza	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Sangramento	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não	Localizar:	
Cansaço / Dispneia	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não		
Outros:	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não	Descrever:	
Uso de medicamento:	<input type="checkbox"/>	1. Sim	<input type="checkbox"/>	2. Não	Qual:	

Manifestações Hemorrágicas	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Petéquias	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	Localizar:
Sangramento Nasal	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Gengivorragia	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Evacuação com sangue	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Vômito em borra de café	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Impressão diagnóstica			
Infecção de vias aéreas superiores	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
OMA	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Pneumonia	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Bronquiolite	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Meningite viral	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Meningite bacteriana	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
ITU	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Chikungunya	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Dengue	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Zika	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
sepsis precoce	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
sepsis tardia	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	3. Ignorado <input type="checkbox"/>
Outro diagnóstico:	<input type="checkbox"/>	Descrever:	
Antibioticoterapia	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Data de início da antibioticoterapia	___/___/___		
Nome do antibiótico	Não sabe informar <input type="checkbox"/>		
Exames Laboratoriais			
Hemograma	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Data de coleta	___/___/___		
Hora			
Hematócrito (%)	_____		
Hemoglobina (g/dL)	_____		
Leucócitos _____			
Bastonetes			
Segmentados			
Linfócitos típicos			
Plaquetas			
Atipia linfocitária	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	
Granulações tóxicas	1. Sim <input type="checkbox"/>	2. Não <input type="checkbox"/>	

Temperatura (°C)		FC: _____ bpm	FR: _____ lrm
Peso (em g):		Comprimento (cm)	
Perímetro cefálico (cm)			
PA (mm Hg) 3. NA <input type="checkbox"/>			
Tempo de Preenchimento Capilar	1. Normal (< 2 segundos) <input type="checkbox"/> 2. Anormal (≥ 2 segundos) <input type="checkbox"/>		
Estado Geral	1. Bom <input type="checkbox"/> 2. Regular <input type="checkbox"/> 3. Grave <input type="checkbox"/>		
Palidez cutâneo-mucosa +++/4	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Hidratação	1. Hidratado <input type="checkbox"/> 2. Hipohidratado <input type="checkbox"/> 3. Desidratado <input type="checkbox"/>		
Prova do Laço	1. Positiva <input type="checkbox"/> 2. Negativa <input type="checkbox"/> 3. Não realizada <input type="checkbox"/>		
Estado de consciência	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Sonolência/irritação <input type="checkbox"/> 3. Torpor <input type="checkbox"/>		
Alterações da Pele	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Descrever: _____		
Petéquias	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Localizar: _____		
Edema	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Localizar: _____		
Exantema	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Tipo de Exantema	1. Macular <input type="checkbox"/> 2. Maculopaular <input type="checkbox"/> 3. Papulovesicular <input type="checkbox"/> 4. Morbiliforme <input type="checkbox"/> 5. Urticariforme <input type="checkbox"/>		
Icterícia	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Gânglios linfáticos	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Hipertrofia <input type="checkbox"/> Descrever: _____		
Nariz (coriza/obstrução)	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Garganta			
Petéquias no palato	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Úlceras	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Placas	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Otoscopia/sinais de OMA	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 3. Não realizada <input type="checkbox"/>		
Aparelho Respiratório			
Inspeção			
Tiragem	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
BAN	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Gemência	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Ausculta	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterada <input type="checkbox"/> Descrever: _____		
Aparelho Cardiovascular			
RCR 2T 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Sopro sistólico 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	Arritmia 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	
BNF 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	sopro diastólico 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Aparelho Digestivo			
Inspeção de Abdomen	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterada <input type="checkbox"/> Descrever: _____		
Hepatomegalia	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Esplenomegalia	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		
Sistema Nervoso			
Alterações do SN	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> Descrever: _____		
Fontanela anterior	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Normotensa <input type="checkbox"/> 3. Abaulada <input type="checkbox"/> 4. Deprimida <input type="checkbox"/>		

Urinanálise realizada	1. Sim	2. Não	Data
Resultado :			
Urocultura :	1. Sim	2. Não	Data
Resultado :			
Isolado			
LCR	1. Sim	2. Não	Data
Alterações do LCR	1. Sim	2. Não	
Resultado :			
Cultura			
Hemocultura :	1- Sim	2- Não	Data
Resultado:	1. Negativa	2. Positiva	3. NSA
Isolado			
RT-PCR CHIKV, DENV, ZIKV	1. Sim	2. Não	Data
Sangue	CHIKV 1. Negativo 2. Positivo	DENV 1. Negativo 2. Positivo	ZIKV 1. Negativo 2. Positivo
Urina	CHIKV 1. Negativo 2. Positivo	DENV 1. Negativo 2. Positivo	ZIKV 1. Negativo 2. Positivo
LCR	CHIKV 1. Negativo 2. Positivo	DENV 1. Negativo 2. Positivo	ZIKV 1. Negativo 2. Positivo
Sorologia CHIKV , DENV , ZIKV	1. Sim	2. Não	Data
Sangue	CHIKV 1. IgM 2. IgG	DENV 1. IgM 2. IgG	ZIKV 1. IgM 2. IgG
Urina	CHIKV 1. IgM 2. IgG	DENV 1. IgM 2. IgG	ZIKV 1. IgM 2. IgG
LCR	CHIKV 1. IgM 2. IgG	DENV 1. IgM 2. IgG	ZIKV 1. IgM 2. IgG
TORCHS	1. Sim	2. Não	Data
Toxoplasmose	1. IgM	2. IgG	
Rubéola	1. IgM	2. IgG	
Citomegalovírus	1. IgM	2. IgG	
Herpes	1. IgM	2. IgG	
Parvovírus	1. IgM	2. IgG	
Anti HIV	1. Negativo	2. Positivo	
VDRL	1. Reator ()	2. Não Reator	

HISTÓRIA GESTACIONAL E PERINATAL:

1. Mãe: Gesta _____; Para _____; Aborto _____

2. DUM : [][]/[][]/[][][][]

3. Tipo de parto: Normal Cesário

4. Pré natal : sim não N° de consultas: _____

5. Data do início do pré natal ____/____/____ IG : _____ semanas

6. TORCHS :

1° trimestre [][]/[][]/[][][][]	3° trimestre [][]/[][]/[][][][]
Toxoplasmose IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa	Toxoplasmose IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa
Rubéola IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa	Rubéola IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa
Citomegalovírus IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa	Citomegalovírus IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa
Herpes I e II IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa	Herpes I e II IgM <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa Ig G <input type="checkbox"/> positiva <input type="checkbox"/> negativa

7. Sorologias:

A) Hepatite B: _____ [][]/[][]/[][][][]

B) Hepatite C: _____ [][]/[][]/[][][][]

8. VDRL :

1° trimestre: [][]/[][]/[][][][]	3° trimestre: [][]/[][]/[][][][]	Parto: [][]/[][]/[][][][]
Título:	Título:	Título:

36. HIV :

1° trimestre: [][]/[][]/[][][][]	3° trimestre: [][]/[][]/[][][][]	Parto: [][]/[][]/[][][][]
Título:	Título:	Título:

37. Swab para Streptococcus do grupo B: Positivo Negativo

Ficha de Casos suspeitos: Chikungunya Gestantes e Puérperas

Nº Registro na Pesquisa : [] [] [] [] []

Anorexia Náuseas Vômitos Dor abdominal
Colúria Disúria
Epistaxe Gengivorragia Metrorragia Hematúria Hematómese Melena Hemoptóicos/hemoptise
Exantema Prurido Formigamento de extremidades Edema
Outros: _____
Qualquer medicamento/ tratamento para esta doença até o momento ou desde a última consulta (nomes, doses):

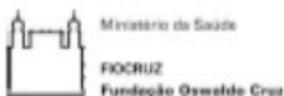
Ficha de Casos suspeitos: Chikungunya Gestantes e Puérperas

Nº Registro na Pesquisa: [] [] [] [] []

Data (dd/mm/aaaa)

	Manifestações clínicas
Enchimento capilar lentificado Pulso Filiforme Extremidades frias Hipotensão/choque	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Congestão/hiperemia ocular Ictericia hiperemia de orofaringe	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se "sim": +/ ++/ +++ <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se "sim": +/ ++/ +++ <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se "sim": +/ ++/ +++
Exantema Macular Maculo-papular Vesiculoso Eanantema Outro, especificar	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não Se "sim": +/ ++/ +++ <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não [_____]
Sistema circulatório/Respiratório	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Anormal Se anormal, descrever: [_____] [_____]
Abdome	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Anormal Se anormal, descrever: [_____]
Exame Neurológico	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Anormal Se anormal, descrever: [_____]

11.8 Anexo 8 – Protocolo anexado nas unidades de saúde participantes do projeto.



CHIKUNGUNYA (Anexo 10)

VIGILÂNCIA GESTANTES E PUÉRPERAS :

- Gestantes com história de febre e/ou exantema e/ou artralgia 7 dias antes do parto e no momento do parto ;
- Puérperas com história de febre até 7 dias após o parto ;

Solicitar :

1. PCR para chikungunya , dengue e zika: sangue e urina
2. Sorologia para chikungunya e dengue: sangue e urina
3. Pareamento das sorologias com 7 a 14 dia .

As amostras serão enviadas para o laboratório de Flavivírus /Fiocruz e devem ser armazenadas a - 80°C até serem enviadas.

VIGILÂNCIA NEONATOS:

- Mãe com história de febre e/ou exantema e/ou artralgia 7 dias antes do parto e no momento do parto ;
- Mãe com história de febre até 7 dias após o parto ;
- RN com história de febre nos primeiros 7 dias de vida cujas mães tenham história de febre e/ou exantema e/ou artralgia até 7 dias antes , durante e após o parto .

Solicitar :

1. PCR para chikungunya , dengue e zika : sangue e urina
2. Sorologia para chikungunya , dengue e zika : sangue e urina
3. Solicitar PCR e sorologia no LCR no caso do RN sintomático

ATENÇÃO : Esses recém-nascidos devem ficar sob vigilância nos primeiros 7 dias de vida

Contactar Dra Fátima DI Maio (Tel: 999713514)