

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Raquel Pereira Batista

**Avaliação dos critérios clínicos de definição de caso de chikungunya em pacientes atendidos pela vigilância sentinela, Rio de Janeiro, 2016 a 2019.**

Rio de Janeiro

2020

Raquel Pereira Batista

**Avaliação dos critérios clínicos de definição de caso de chikungunya em pacientes atendidos pela vigilância sentinela, Rio de Janeiro, 2016 a 2019.**

v. 1

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Yara H. M. Hökerberg

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

B333a Batista, Raquel Pereira.  
Avaliação dos critérios clínicos de definição de caso de chikungunya em pacientes atendidos pela vigilância sentinela, Rio de Janeiro, 2016 a 2019. / Raquel Pereira Batista. -- 2020.  
85 f. : il. color. ; graf. ; tab.

Orientadora: Yara H. M. Hökerberg.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Febre de Chikungunya. 2. Infecções por Arbovirus. 3. Técnicas de Apoio para a Decisão. 4. Vigilância de Evento Sentinela. 5. Sensibilidade e Especificidade. I. Título.

CDD – 23.ed. – 614.571098153

Raquel Pereira Batista

**Avaliação dos critérios clínicos de definição de caso de chikungunya em pacientes atendidos pela vigilância sentinela, Rio de Janeiro, 2016 a 2019.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências. Área de Concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovado em: 23/03/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Cerbino Neto  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Prof.<sup>a</sup> Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg (Orientadora)  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2020

À Izabel Ferraz, Alexandre Rodrigues e meus irmãos, amores da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda honra e toda graça alcançada, por ser meu rochedo em tempos de desânimo e fraqueza.

À minha mãe, por todo amor, carinho e compreensão nos momentos de ausência. Pelas orações incansáveis a meu favor.

Aos meus queridos irmãos, que sempre torcem por mim de uma forma inquestionável.

Ao meu esposo, Alexandre Rodrigues, que caminhou esses dois anos ao meu lado e me proporcionou momentos de fé e alegria em meio a toda adversidade da vida acadêmica.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dra. Yara Hahr Marques Hökerberg, que foi a maior responsável pelo meu crescimento acadêmico, me acolhendo e compartilhando seus conhecimentos e não me deixando desanimar nos momentos mais difíceis da minha vida acadêmica.

À banca examinadora desta pesquisa, composta pela Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira e pelo Prof. Dr. José Cerbino Neto que, com suas brilhantes considerações e imprescindíveis observações, auxiliaram a confecção final deste trabalho. E à Prof.<sup>a</sup> Dra. Sonia Regina Lambert Passos e ao Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo, pela disponibilidade em analisar criticamente o trabalho, o que certamente contribuirá para a qualidade da versão final desta dissertação.

Enfim, agradeço à minha turma de mestrado pelos grupos de estudos tão necessários, pelo companheirismo, empatia e pelas mensagens no grupo no WhatsApp, que foram fonte de informação e proporcionaram momentos de diversão.

*A persistência é o caminho do êxito.*

(CHARLES CHAPLIN)

## RESUMO

A presente dissertação teve o objetivo de derivar e validar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de febre chikungunya, bem como comparar a acurácia desta regra com aquelas propostas por organismos governamentais nacionais e internacionais. Trata-se de um estudo diagnóstico, com base na coorte retrospectiva de pacientes com doença febril aguda (n=4.406), atendidos nas unidades básicas de urgência e emergência do sistema de vigilância sentinela para arboviroses, no município do Rio de Janeiro, Brasil, 2016-2019. Após triagem e exame clínico, foram coletadas amostras de sangue e urina. A confirmação diagnóstica baseou-se no resultado do RT-PCR para chikungunya (padrão de referência), dengue e zika. A amostra foi subdividida aleatoriamente em duas. Na primeira amostra, modelos de regressão logística simples e múltipla foram usados para derivar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de chikungunya. O escore para esta regra foi baseado na soma dos preditores clínicos incluídos no modelo final, utilizando como fator de ponderação os coeficientes beta do modelo de regressão múltipla final. Foi calculada a área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de 95% de confiança (IC 95%). Na segunda amostra, foram avaliados os seguintes parâmetros de acurácia (IC 95%) desta regra derivada e dos critérios de definição propostos nas diretrizes do Ministério da Saúde (2017), Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO, 2011) e dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças norte-americano (CDC, 2011) e europeu (ECDC, 2018): sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razão de verossimilhança positiva e negativa. Na coorte de 3401 indivíduos com informações completas para os preditores clínicos e resultado RT-PCR, 644 casos foram positivos para chikungunya, 96 para zika, 54 para dengue e 2607 casos negativos para estas arboviroses. Na amostra 1 (n=1700), a regra derivada incluiu febre (1 ponto), exantema (1 ponto), mialgia (2 pontos), artralgia ou artrite (2 pontos), edema articular (2 pontos), com AUC = 0,694 (IC 95%: 0,665–0,724). Na amostra 2 (n=1701), para escores  $\geq 4$  na regra derivada, a sensibilidade foi 74% (68,6–78,6) e a especificidade de 51% (48,1–53,4), com menor taxa de falso-positivos do que as regras anteriormente propostas. Espera-se que esta regra possa ser útil para a vigilância de febre chikungunya, especialmente durante epidemias, quando os recursos são escassos.

Palavras-chave: Febre de chikungunya; Infecções por Arbovírus; Técnicas de Apoio para a Decisão; Vigilância Sentinela; Sensibilidade e Especificidade.



## ABSTRACT

The present study aimed to derive and validate a clinical prediction rule for diagnosing chikungunya fever, comparing its accuracy with the diagnostic criteria proposed by national and international government agencies. Diagnostic study based on the retrospective cohort of patients with acute febrile illness ( $n = 4,406$ ) attended at the sentinel surveillance system for arboviruses, Rio de Janeiro city, Brazil, 2016-2019. After screening and clinical examination, samples of blood and urine were collected from suspected patients. The reference standard was the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) for chikungunya, dengue, and zika viruses. The sample was randomly split half. In sample 1, we performed simple and multiple logistic regression models to derive the clinical prediction rule for the diagnosis of chikungunya. The score of the derived rule was the weighted sum of clinical predictors, based on the beta coefficients of the final multiple regression model. We calculated the area under the ROC curve (AUC), with the respective 95% confidence interval (95% CI). In sample 2, we calculated sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios (with 95% CI) of the derived rule, and compared with the criteria proposed by the Brazilian Ministry of Health (2017), World Health Organization (WHO, 2015), Pan American Health Organization (PAHO, 2011) and Center for Disease Control and Prevention of United States (CDC, 2011) and Europe (ECDC, 2018). In the cohort of 3401 patients with complete information on clinical predictors and RT-PCR results, 644 had chikungunya, 96 Zika, 54 dengue, and 2607 were negative for these arboviruses. In sample 1 ( $n = 1700$ ), the derived rule included fever (1 point), rash (1 point), myalgia (2 points), arthralgia or arthritis (2 points), periarticular edema (2 points), with  $AUC = 0.694$  (95% CI: 0.665–0.724). In sample 2 ( $n = 1701$ ), for scores  $\geq 4$  in the derived rule, sensitivity was 74% (68.6–78.36) and specificity was 51% (48.1–53.4), with less false-positive rate than the criteria previously proposed. This rule can be useful for chikungunya surveillance, particularly during outbreaks when resources are scarce.

**Keywords:** Chikungunya Fever; Arbovirus Infection; Decision Support Techniques; Sentinel Surveillance; Sensitivity and Specificity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES DA DISSERTAÇÃO

Quadro 1 -	Definições clínicas de caso suspeito de chikungunya.....	18
Quadro 2 -	Diagnóstico diferencial de dengue, zika e chikungunya .....	19
Quadro 3 -	Testes laboratoriais para CHIKV.....	20
Quadro 4 -	Definições clínicas de caso suspeito de zika .....	22
Quadro 5 -	Distribuição das unidades sentinela por AP no MRJ.....	34
Figura 1 -	Viremia típica e a resposta de anticorpos em humanos .....	20
Figura 2 -	Curso de tempo de uma infecção por arbovírus e seus marcadores diagnósticos .....	26

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS (ARTIGO)

Tabela 1 -	Características sociodemográficas e clínicas da população estudada no sistema de vigilância sentinela para arboviroses, segundo os diagnósticos de chikungunya, zika e dengue, município do Rio de Janeiro, 2016-2019 (n=3401) .....	46
Tabela 2 -	Odds Ratio (OR) <sup>1</sup> e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) dos preditores clínicos, segundo o diagnóstico de febre chikungunya (CHIKV), nas amostras de derivação (amostra 1) e de validação (amostra 2), município do Rio de Janeiro, 2016-2019.....	50
Tabela 3 -	Odds ratio (OR) bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para os preditores clínicos associados ao diagnóstico de chikungunya, amostra 1 (n=1700), município do Rio de Janeiro, 2016-2019.....	51
Tabela 4 -	Acurácia das regras clínicas para a definição de caso de chikungunya na amostra de validação (amostra 2), município do Rio de Janeiro, 2016-2019.....	52
Figura 1 -	Curva ROC ( <i>Receiver Operating Characteristic</i> ), área sob a curva (AUC) e acurácia para o melhor ponto de corte (especificidade, sensibilidade) da regra de predição clínica par diagnóstico de chikungunya (RegraRio) <sup>1</sup> , derivada na amostra 1 (n=1.700), município do Rio de Janeiro, 2016-2019 .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AP	Área Programática
AUC	Area Under the ROC Curve
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHIKV	Vírus chikungunya
DENV-1, 2 3 e 4	Sorotipo 1, 2, 3 e 4 do vírus dengue
ELISA	Enzyme-Linked Immunsorbent Assay
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
ECSA	East-Central-South-African
ERJ	Estado do Rio de Janeiro
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
FC	Febre Chikungunya
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
IIQ	Intervalo Interquartil
LACEN	Laboratórios Centrais
MRJ	Município do Rio de Janeiro
MS	Ministério da Saúde, Brasil
NS1	Non-Structural Protein 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PAHO	Pan American Health Organization
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRNT	Testes de Neutralização por Redução de Placas
RNA	Ácido Ribonucleico
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction
RVN	Razão de Verossimilhança Negativa

RVP	Razão de Verossimilhança Positiva
SMS/RJ	Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro
SMSDC/RJ	Secretaria Municipal de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Study
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TRIPOD	Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
VS	Verso
WHO	World Health Organization
ZIKV	Vírus Zika

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
2	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
2.1	CHIKUNGUNYA .....	16
2.1.1	<b>Etiologia e ciclo de transmissão</b> .....	16
2.1.2	<b>Epidemiologia</b> .....	16
2.1.3	<b>Manifestações clínicas</b> .....	18
2.1.4	<b>Definições clínicas de caso suspeito de chikungunya</b> .....	19
2.1.5	<b>Diagnóstico diferencial</b> .....	19
2.1.6	<b>Diagnóstico laboratorial para febre de chikungunya</b> .....	20
2.1.7	<b>Tratamento</b> .....	21
2.2	ZIKA .....	21
2.2.1	<b>Etiologia e ciclo de transmissão</b> .....	21
2.2.2	<b>Epidemiologia</b> .....	21
2.2.3	<b>Manifestações clínicas</b> .....	22
2.2.4	<b>Definições clínicas de caso suspeito de zika</b> .....	22
2.3	DENGUE .....	23
2.3.1	<b>Etiologia e ciclo de transmissão</b> .....	23
2.3.2	<b>Epidemiologia</b> .....	23
2.3.3	<b>Manifestações clínicas</b> .....	24
2.3.4	<b>Definições clínicas de caso suspeito de dengue</b> .....	25
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	31
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
4.1	GERAL.....	32
4.2	ESPECÍFICOS .....	32
5	<b>MÉTODOS</b> .....	33
5.1	DESENHO DO ESTUDO .....	33
5.2	LOCAL DA PESQUISA .....	33
5.2.1	<b>Recrutamento</b> .....	35
5.3	TAMANHO DA AMOSTRA E CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE .....	35
5.4	DESEFECHO .....	36
5.5	INSTRUMENTOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	36
5.6	ANÁLISE DE DADOS .....	37

5.7	ASPECTOS ÉTICOS .....	37
6	<b>RESULTADOS</b> .....	38
6.7	ARTIGO .....	39
7	<b>CONCLUSÕES</b> .....	61
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	62
	<b>ANEXOS</b> .....	69

## 1 INTRODUÇÃO

Chikungunya, dengue e zika são doenças febris agudas causadas por arbovírus de famílias próximas, com similaridade nos sinais e sintomas clínicos nas fases iniciais: febre, cefaleia, dor retro-orbital, artralgia e mialgia (CLETON et al., 2012), um desafio para a vigilância epidemiológica e o diagnóstico clínico.

Recentemente, os vírus chikungunya (CHIKV) e zika (ZIKV) foram responsáveis por epidemias em diversas partes do mundo, com circulação em áreas endêmicas para o vírus dengue (DENV), aumentando a dificuldade para o correto diagnóstico, manejo clínico e prognóstico das doenças relacionadas (WILDER-SMITH *et al.*, 2018).

Estas três arboviroses são responsáveis por elevada carga de morbidade (LIANG; GAO; GOULD, 2015) e compreendem um grave problema de saúde pública por seu alto poder de disseminação, por compartilharem o mesmo vetor, pela capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros e pela ocorrência de um número expressivo de casos graves, com acometimento articular, neurológico, hemorrágico e evolução para o choque por extravasamento plasmático (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; GOULD *et al.*, 2017).

As tecnologias para o diagnóstico laboratorial dessas arboviroses incluem isolamento viral, testes moleculares e sorológicos. A sensibilidade destes exames pode oscilar de acordo com a fase de viremia da pessoa infectada.

Os testes sorológicos para detecção de anticorpos contra CHIKV, DENV e ZIKV possuem melhor desempenho após o período de viremia, mas podem apresentar resultados falso-positivos devido às reações cruzadas com outros arbovírus (KIKUTI *et al.*, 2018; LANCIOTTI *et al.*, 2007; PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019).

Dentre os testes moleculares, a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), convencional ou em tempo real, tem sido utilizada como padrão-ouro durante a fase aguda da infecção. Em comparação aos testes sorológicos, a RT-PCR possui alta sensibilidade e especificidade para a detecção do RNA viral em períodos de alta viremia, além de fácil padronização, baixa possibilidade de contaminação e rapidez na execução, apesar do alto custo (FAYE *et al.*, 2013; JOHNSON; RUSSELL; GOODMAN, 2016).

No território brasileiro, a maioria dos casos são confirmados pelo critério clínico-epidemiológico, utilizando o diagnóstico laboratorial apenas nas formas graves e em populações específicas (BRASIL, 2017).

Apesar do diagnóstico específico ser a forma mais eficaz de diferenciação das três



arboviroses, nem sempre é possível aplicá-la. Durante epidemias e em países em desenvolvimento, por exemplo, quando a circulação do arbovírus é predominante e onde os recursos são mais escassos, não há a infraestrutura física, a disponibilidade de recursos humanos e de suprimento de insumos que os exames requerem.

Outro aspecto a ser abordado é a demora no tempo do resultado de alguns exames específicos, como os testes sorológicos e isolamento viral, que muitas vezes são disponibilizados somente após a cura do paciente. Por tratar-se de doenças de curta duração e com prognóstico variável, o diagnóstico deve ser rápido para adequado manejo clínico e tratamento dos casos.

Portanto, critérios clínicos de definição de casos baseados em algoritmos ou regras de predição são importantes para a vigilância da doença, para a detecção precoce e diagnóstico diferencial, particularmente em períodos epidêmicos. Além disso, são necessários para avaliar a efetividade de intervenções preventivas como vacinas ou novas estratégias de combate ao vetor.

Atualmente, existem diferentes critérios de definição de casos suspeitos de dengue, zika e chikungunya, propostos pelas vigilâncias epidemiológicas de agências governamentais nacionais e internacionais. Entre estes, destacam-se os indicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO), Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e Ministério da Saúde dos diferentes países, incluindo o Brasil (OMS, 2015; PAHO/CDC, 2011; ECDC, 2018; BRASIL, 2017; SIMON *et al.*, 2015). Entretanto, à exceção da dengue, há poucos estudos sobre o desempenho destas definições de caso para detecção de chikungunya e zika (BONIFAY *et al.*, 2019; BRAGA *et al.*, 2017; HO *et al.*, 2017).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

A seguir, são apresentados alguns aspectos de importância para a vigilância e o diagnóstico de chikungunya, zika e dengue.

### 2.1 CHIKUNGUNYA

#### 2.1.1 Etiologia e ciclo de transmissão

A infecção por chikungunya é causada por um vírus RNA de cadeia simples positiva. O vírus chikungunya (CHIKV) é um *alphavírus* pertencente à família *Togaviridae*. A transmissão deste vírus ocorre, principalmente, pelos mosquitos do gênero *Aedes aegypti* infectado e, menos frequentemente, pelo mosquito *Aedes albopictus* (NG, 2017). Outros casos de transmissão também podem ocorrer, como: vertical (intraparto, de gestantes virêmicas) e via transfusional (BRASIL, 2017).

Atualmente, são reconhecidos quatro genótipos distintos de CHIKV: do Leste-Centro-Sul Africano (ECSA- *East Central South African*) e do Oeste Africano; o Asiático, predominante no sudeste da Ásia; e a mais recente linhagem do Oceano Índico, que se espalhou nas Ilhas Comores e causou um grande surto em humanos na Índia e no Sudeste Asiático, entre 2005-2008 (MUSSO et al., 2018; SOUZA et al., 2019; VOLK et al., 2010).

#### 2.1.2 Epidemiologia

A Febre Chikungunya (FC) foi registrada, inicialmente, no continente africano e, posteriormente, no asiático, europeu, nas ilhas dos oceanos Índico e Pacífico e, por último, nas Américas (MUSSO et al., 2018; YACTAYO et al., 2016).

No Brasil, a introdução do CHIKV ocorreu no início de 2013, com 37 casos confirmados da FC importados, originados do Haiti e República Dominicana. Esses casos foram detectados nos estados do Amapá e Bahia, espalhando-se para outras regiões do país, sendo detectada a cocirculação dos genótipos do vírus chikungunya no país, um proveniente da Ásia e outro da África Central (ECSA) (YACTAYO et al., 2016; (SOUZA et al., 2019).

Com a ampla distribuição geográfica dos vetores no país e a suscetibilidade da população ao CHIKV, ocorreu uma rápida dispersão do vírus, como observado em outros continentes: África, Ásia e Oceano Índico (VOLK et al., 2010).

Segundo a OMS, no ano de 2015, no continente americano foram notificados ao escritório regional da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), 693.489 casos

suspeitos e 37.480 confirmados. A Colômbia teve o maior número de notificações, apresentando mais de 1 milhão de casos suspeitos. Em 2016, um total de 349.936 suspeitos e 146.914 casos foram confirmados por laboratório no OPAS. Um dos países que mais relatou casos foi o Brasil, com 265.000 casos suspeitos (WHO, 2018). Entre 2016 e 2019, o Brasil registrou mais de 1.366.734 casos prováveis de infecção e, aproximadamente, 519 óbitos (BRASIL, 2018; 2019; 2020).

### 2.1.3 Manifestações clínicas

O período de incubação da febre chikungunya dura geralmente de dois a sete dias. Cerca de 95% dos casos são sintomáticos (ALI OU ALLA; COMBE, 2011), caracterizados por início abrupto de febre, frequentemente acompanhada de artralgia (HASSAN et al., 2014; SISSOKO et al., 2010; PAHO, 2011).

A artralgia, sintoma mais característico, pode ser debilitante e se estender por dias ou semanas, o que difere a FC das outras arboviroses (NG, 2017). A frequência de febre e artralgia variou, respectivamente, de 82% a 99% e de 75% a 100% nos casos de chikungunya (BONIFAY *et al.*, 2019; CHOPRA *et al.*, 2008; DUNCAN *et al.*, 2017; HUIITS *et al.*, 2018; KULARATNE *et al.*, 2009; SISSOKO *et al.*, 2010). Outros sinais e sintomas, como mialgia, poliartrite, cefaleia, exantema, náuseas, fadiga, vômito e conjuntivite também foram relatados (CHOPRA *et al.*, 2008; HUIITS *et al.*, 2018; KULARATNE *et al.*, 2009; SISSOKO *et al.*, 2010).

Hassan et al (2014), em uma série de casos em Bangladesh, mostrou que a ocorrência simultânea de febre e artralgia apresentava uma especificidade de 99,6% e valor preditivo positivo de 84,6% para o diagnóstico da FC. Estes resultados foram melhores do que os obtidos por Sissoko et al (2010) na África, com especificidade de 89% (IC 95%: 86%–91%) e sensibilidade de 84% (IC 95%: 79%–87%).

A FC pode evoluir em três fases: aguda, subaguda ou crônica. Após o período de incubação ocorre a fase aguda ou febril, com duração de até quatorze dias. Alguns pacientes persistem com dores articulares depois da fase aguda, indicando o início da fase subaguda, com duração de até três meses. A fase é denominada crônica quando a duração dos sintomas persiste por mais de três meses.

Nestas três fases, alguns sinais e sintomas podem ser diferentes, de acordo com o sexo e a idade. As manifestações clínicas de exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais parecem estar mais presentes no sexo feminino (CDC; PAHO, 2011).

### 2.1.4 Definições clínicas de caso suspeito de chikungunya

No mundo, há pelo menos seis definições de caso suspeito de chikungunya, elaboradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2011) e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2011; ECDC, 2018). Além destas, alguns países formularam critérios próprios, como a França, por exemplo (SIMON *et al.*, 2015) e Brasil (BRASIL, 2017) (Quadro 1).

**Quadro 1** – Definições clínicas de caso suspeito de chikungunya

<b>Definições clínicas de caso suspeito da febre de chikungunya</b>	
<b>PAHO/CDC (2011)</b>	Início agudo de febre >38,5°C e grave artralgia ou artrite, não explicadas por outras condições de saúde.
<b>OMS (2015)</b>	Febre > 38,5°C e dores nas articulações <sup>1</sup> (geralmente incapacitantes) <sup>2</sup> com início agudo.
<b>FRANÇA (Simon et al., 2015)</b>	Febre > 38,5°C acompanhada do aparecimento súbito de dor articular debilitante sem foco infeccioso.
<b>BRASIL (2017)</b>	Febre de início súbito > que 38,5°C e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicadas por outras condições.
<b>ECDC (2018)</b>	Febre, com exclusão de outros diagnósticos.

<sup>1</sup> geralmente acompanhada de exantema, mialgia, dor nas costas, cefaleia e, ocasionalmente, vômito e diarreia (na faixa etária pediátrica).

<sup>2</sup> em < 3 anos de idade, a dor nas articulações é expressa com choro inconsolável, irritabilidade e rejeição à mobilidade e/ou caminhada.

### 2.1.5 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da FC é realizado com outras arboviroses (Quadro 2) e doenças febris associadas à artralgia. Na fase aguda, o principal diagnóstico diferencial é a dengue (Brasil 2017).

**Quadro 2** – Diagnóstico diferencial de dengue, zika e chikungunya

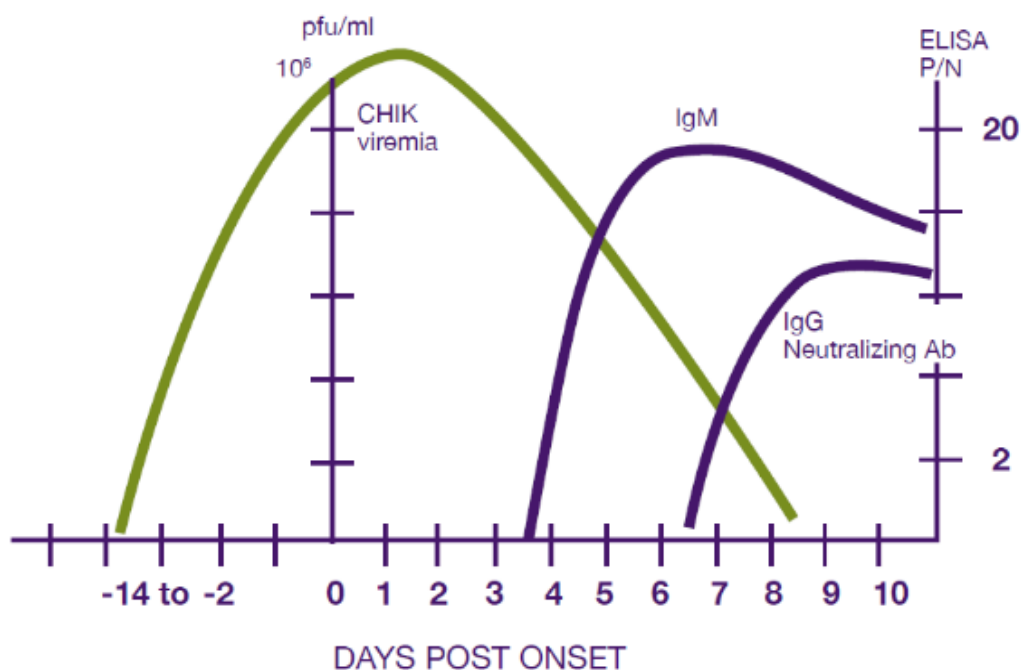
Sinais/sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	> 38°C	Sem febre ou subfebril ≤38°C	>38°C
Duração da febre	4-7 dias	1-2 dias subfebril	2-3 dias
Frequência do Rash	Surge a partir do 4º dia	Surge no 1º ou 2º dia	Surge entre 2 e 5 dias
Rash (frequência)	30-50% dos casos	90-100% dos casos	50% dos casos
Mialgia (frequência)	+++	++	+
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/moderada	Moderada/Intensa
Edema de articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderada intensidade
Conjuntivite	Raro	50 a 90% dos casos	30% dos casos
Cefaleia	+++	++	++
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 como a síndrome de Guillain-Barré (SGB) decorrente de Zika, ou para crianças com malformações congênitas graves.

Fonte: Brito e Cordeiro (2016)

### 2.1.6 Diagnóstico laboratorial para febre de chikungunya

Os principais testes para diagnóstico laboratorial da FC são: isolamento viral, reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) e sorologia (PAHO/CDC, 2011; Simon et al., 2015). A escolha do teste laboratorial apropriado é baseada no tipo de amostra e no tempo de doença quando a coleta das amostras foi realizada (Figura 1 e Quadro 3).

**Figura 1** – Viremia típica e a resposta de anticorpos em humanos

Fonte: PAHO/CDC, 2011.

**Quadro 3** – Testes laboratoriais para CHIKV

Tipo de teste	Tempo após o início dos sintomas
Cultura de vírus	$3 \leq$ dias de doença
RT-PCR	1–8 dias de doença
Dosagens de anticorpos IgM	4 dias – 2 meses de doença
IgG ou anticorpo neutralizante com títulos crescentes	$\geq 8$ dias

Fonte: PAHO/CDC, 2011; PAHO, 2014.

### 2.1.7 Tratamento

Ainda não existem terapias e vacinas contra a infecção do CHIKV licenciadas para comercialização. O tratamento baseia-se no controle dos sintomas, para o qual são utilizados analgésicos, antipiréticos, reidratação e repouso (KUMAR *et al.*, 2020). Assim, a contenção de vetores continua sendo a única abordagem efetiva para prevenção e monitoramento desta doença (ARÉVALO *et al.*, 2019).

## 2.2 ZIKA

### 2.2.1 Etiologia e ciclo de transmissão

O zika é um vírus de cadeia simples de RNA. É transmitido por arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, apresentando duas linhagens: a asiática e africana (OEHLER et al., 2014, MUSSO et al., 2018). Este vírus é transmitido ao homem principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Outras formas de transmissão também são relatadas, como a vertical (da mãe para o feto), por contato sexual, transfusão de sangue e hemoderivados e por transplante de órgãos (MUSSO et al., 2018; BESNARD et al., 2014).

### 2.2.2 Epidemiologia

O ZIKV é um vírus emergente, isolado pela primeira vez (1947) de um macaco sentinela *Rhesus*, localizado na floresta ZIKA, Uganda. Desde então pequenos surtos e sucintas epidemias ocorreram na África e Ásia (KITCHEN; HADDOW, 1952).

A infecção por ZIKV em humanos foi documentada pela primeira vez na Nigéria (África), em 1954. O primeiro surto foi descrito na Ilha de Yap, no Pacífico Ocidental, em 2007, infectando  $\frac{3}{4}$  da população (HAYES, 2009).

Nos anos de 2013 e 2014, a Polinésia Francesa presenciou o maior surto de infecção da febre zika já registrado, com aproximadamente 30.000 mil infecções sintomáticas. Nesta ocasião, pela primeira vez houve a notificação dos primeiros casos de transmissão perinatal e a identificação de casos que evoluíram com síndrome de Guillain-Barré (SGB) (BESNARD et al., 2014; OEHLER et al., 2014).

Diversos pacientes com SGB foram analisados no período do surto de zika na Polinésia Francesa, com relato de infecção prévia por DENV nesses indivíduos, sugerindo uma associação entre estas duas arboviroses que, no entanto, não foi confirmada até o momento (CAO-LORMEAU et al., 2016).

A infecção por ZIKV se espalhou rapidamente pela região do Pacífico e, posteriormente, foi registrada em diversos continentes (CARDOSO et al., 2015). Segundo a Organização Mundial de Saúde (2018), oitenta e seis países e territórios relataram infecção autóctone pelo ZIKV por transmissão vetorial.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) confirmou, em 2015, a infecção por ZIKV na região nordeste com o primeiro surto documentado no país e nas Américas. Neste mesmo ano, foi atestada a transmissão deste vírus em quatorze estados (WHO, 2015). Contudo, estudos apontam indícios de que o ZIKV já circulava pelo país antes do relato do primeiro do caso, entre os anos de 2012 e 2013 (METSKEY et al., 2017; PASSOS et al., 2017).

Por meio da portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, o Ministério da Saúde acrescentou a febre zika à Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública.

De acordo com o Boletim Epidemiológico (Ministério da Saúde, 2018), no ano de 2015, a incidência de casos prováveis de febre do zika no Brasil foi de 17,9 casos por 100 mil habitantes, com destaque para a região Nordeste (59,0/100 mil habitantes).

### 2.2.3 Manifestações clínicas

Segundo Duff et al (2009), a infecção por ZIKV é relatada como sintomática em apenas 18% dos casos, que geralmente se apresentam como uma síndrome febril aguda, muitas vezes confundida com outras infecções arbovirais, como dengue ou chikungunya.

Os principais sintomas associados ao ZIKV são: febre, erupções cutâneas, artralgia, artrite, mialgia, cefaleia, conjuntivite (não purulenta/hiperêmica). Outros sintomas podem ser observados, como prurido, edema, dor de garganta, tosse e vômitos, que duram em média de 2 a 7 dias (DUFFY et al., 2009; HEANG et al., 2012).

### 2.2.4 Definição clínica de caso suspeito para Zika

No mundo, há pelo menos sete definições de caso suspeito de zika, elaboradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2016), Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2016, 2018) e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2016; ECDC, 2016), Ministério da Saúde do Brasil (2017) e Braga et al (2017) (Quadro 4).

**Quadro 4** – Definições clínicas de caso suspeito de zika

Autor (ano)	Definições clínicas de caso suspeito de zika
<b>WHO</b> (2016)	Erupções cutâneas e/ou febre e, pelo menos, um dos seguintes sinais e sintomas: artralgia; artrite; conjuntivite (não purulenta/hiperêmica).
<b>CDC</b> (2016)	Um ou mais dos seguintes sintomas: início da febre (medido ou notificado), erupção maculopapular, artralgia, conjuntivite, complicação na gravidez (perda fetal ou microcefalia e/ou calcificações intracranianas) e síndrome de Guillain-Barré não conhecida por estar associada a outra etiologia diagnosticada.
<b>ECDC</b> (2016)	Erupção cutânea com ou sem febre e pelo menos um dos seguintes sintomas: diarreia, mialgia ou conjuntivite não purulenta/hiperêmica.



<b>BRASIL</b> (2017)	Exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre baixa, hiperemia conjuntival sem secreção ou prurido, poliartralgia e edema periarticular.
<b>PAHO (2017)</b>	Erupção cutânea e dois dos seguintes sinais e sintomas: febre, geralmente de 38,5°C, conjuntivite (não purulenta/hiperêmica), artralgia, mialgia e edema periarticular.
<b>BRAGA</b> (2017)	Erupção cutânea com prurido ou hiperemia conjuntival, sem outras manifestações clínicas, como febre, petéquias ou anorexia.

## 2.3 DENGUE

### 2.3.1 Etiologia e ciclo de transmissão

Dengue é uma infecção viral aguda, transmitida aos seres humanos, principalmente pelo vetor *Aedes aegypti*. A doença é causada por quatro sorotipos virais do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, DENV-1, 2, 3 e 4, que possuem propriedades antigênicas diferentes.

A infecção por qualquer DENV pode conferir imunidade de longo prazo para o mesmo sorotipo e apenas uma imunidade de curta duração para os demais sorotipos (WILDER-SMITH *et al.*, 2018).

A transmissão compreende dois ciclos: um intrínseco, no homem, e outro extrínseco, no vetor. O período de incubação intrínseco do dengue ocorre, em média, de 5 a 6 dias, podendo variar de 4 a 10 dias. Após esse período, inicia-se o período de viremia, geralmente do primeiro ao sexto dia de infecção.

O vetor pode se infectar ao picar uma pessoa na fase da viremia, quando se inicia o período de incubação extrínseco, podendo durar de 8 a 12 dias. Essa fase é influenciada por fatores ambientais, especialmente a temperatura (BRASIL, 2016).

### 2.3.2 Epidemiologia

Dengue é uma arbovirose endêmica e prevalente nos trópicos, presente em mais de cem países do mundo, nas regiões da América, Mediterrâneo, Ásia, Pacífico e África. Recentemente, passou a afetar os Estados Unidos e países da Europa (BHATT *et al.*, 2013; MUSSO *et al.*, 2018).

A incidência desta arbovirose cresceu nas últimas décadas, e estima-se que 390

milhões de pessoas são infectadas por dengue por ano (intervalo de confiança de 95% - IC 95% = 284-528 milhões). Deste total, 96 milhões (IC 95% = 67-136 milhões) manifestam clinicamente a forma grave da doença (BHATT *et al.*, 2013; STANAWAY *et al.*, 2016).

Em áreas endêmicas, 10% das doenças febris são devido ao dengue, com incidência de 4,6 por 100 pessoas-ano na Ásia e 2,9 por 100 pessoas-ano na América Latina. Na Ásia e na América Latina, aproximadamente 19% e 11% dos episódios febris, respectivamente, necessitam de hospitalização (L'AZOU *et al.*, 2016).

Em 2015, a OMS informou a ocorrência de 2,35 milhões de casos de dengue notificados nas Américas, dos quais 10.200 foram classificados como graves, com 1.181 óbitos. O Brasil foi responsável por 1,5 milhões das notificações (WHO, 2016).

As taxas de mortalidade por dengue nos anos 2000 e 2015 foram de 0,04 e 0,24/100.000 mil habitantes, respectivamente (ARAÚJO *et al.*, 2017; STANAWAY *et al.*, 2016). No período de 2016 a 2019, foram notificados 3.533.933 casos prováveis de dengue no país, destacando-se os anos de 2016 e 2019, quando os números chegaram a 1.483.623 e 1.544.987, com taxa de incidência de 719,9 e 735,2 casos/100 mil habitantes, respectivamente (BRASIL, 2018; 2019; 2020).

### **2.3.3 Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas do dengue são diversas, variando de uma doença febril leve a manifestações de comprometimento de órgãos e óbito, além de tendências hemorrágicas e extravasamento capilar, que podem evoluir para o choque.

Em 1997, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a dengue como duas entidades nosológicas distintas: febre do dengue e febre de dengue hemorrágica. Em 2009, após um estudo multicêntrico, a doença foi reclassificada pela OMS como dengue com sinais de alarme, dengue sem sinais de alerta e dengue grave. Uma lista de sinais de alerta foi recomendada, com o objetivo de ajudar os médicos a identificar pacientes com maior potencial de evolução mais grave, podendo indicar um monitoramento clínico mais rigoroso ou internação hospitalar (RODRIGUEZ-MANZANO *et al.*, 2018; WHO, 2009).

Três fases clínicas são relatadas: a febril, a crítica (período de monitoramento dos sinais de alarme, identificação e tratamento do dengue grave) e recuperação, consecutivamente. As principais manifestações clínicas são: febre (39°C a 40°C), de início abrupto, cefaleia, fraqueza, mialgias, artralgias, dor retro-orbitária, exantema, anorexia, náuseas, vômitos e diarreia.

As formas graves incluem: choque, acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave e sinais de disfunção orgânica em órgãos e no sistema nervoso central (SNC) (SIMMONS *et al.*, 2012; WHO, 2009).

### **2.3.4 Definições clínicas de caso suspeito para dengue**

A definição clínica de caso suspeito determinada pela OMS está baseada na residência ou viagem para área endêmica, na ocorrência de febre e de dois dos seguintes sinais ou sintomas: náuseas, vômitos, exantema, dores no corpo, prova do laço positiva, leucopenia ou a presença de algum sinal de alarme.

A lista de sinais de alarme inclui: dor abdominal, vômitos persistentes, derrames cavitários, sangramento de mucosas, letargia, agitação, hepatomegalia e hemoconcentração concomitante à plaquetopenia. Segundo este órgão, dengue grave é definida pela presença de extravasamento plasmático importante que pode evoluir com choque e acúmulo de líquidos, evidenciada por disfunção respiratória, derrames cavitários, hemorragias graves e falência orgânica múltipla (WHO, 2009).

A definição de caso estabelecida pelo Ministério da Saúde (2017) é semelhante à da OMS (2009). O caso suspeito de dengue é todo indivíduo que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias e com adição de petéquias ao conjunto de sinais e sintomas citados pela OMS (2009), que resida em área onde se registram casos da doença, ou que tenha viajado, nos últimos 14 dias, para localidade com ocorrência de transmissão ou com a presença de *Aedes aegypti*.

Quanto à lista de sinais de alarme, o Brasil incluiu hipotensão postural ou lipotimia, além de considerar hemoconcentração ou plaquetopenia. A definição de dengue grave adotada é idêntica à proposta pela OMS (BRASIL, 2017; WHO, 2009).

## **2.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE INFECÇÕES POR CHIKV, ZIKV E DENV**

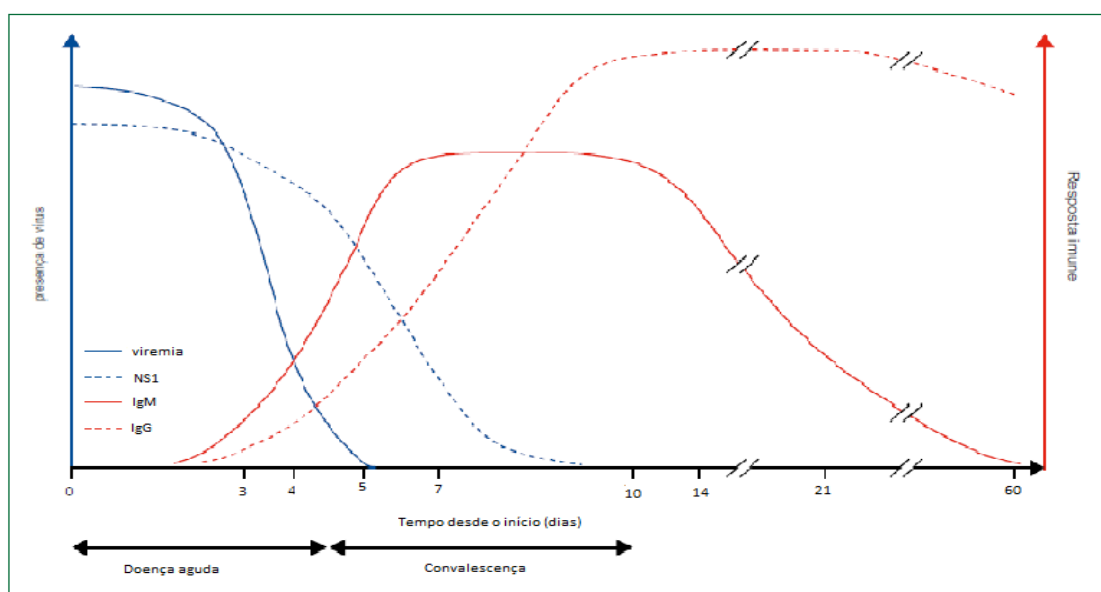
Atualmente, existem diversas tecnologias para o diagnóstico de CHIKV, ZIKV e DENV, como: isolamento viral, testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) para detecção do RNA viral, pesquisa de antígeno NS1 e ensaios sorológicos para pesquisa de anticorpos IgM e IgG (RODRIGUEZ-MANZANO *et al.*, 2018).

Os diagnósticos por histopatologia, imunohistoquímica e microscopia eletrônica de tecidos também podem ser realizados. Dentre as três infecções, a dengue é a que possui o

maior número de opções em termos de tecnologia diagnóstica, uma vez que surtos, epidemias e endemias têm ocorrido há décadas no mundo (PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019).

O desempenho das tecnologias diagnósticas para detecção de DENV, ZIKV e CHIKV vai depender se o indivíduo está na fase aguda ou de convalescença da doença. Os ensaios que detectam o vírus diretamente por meio do RNA ou antígeno viral possuem melhor desempenho durante a fase aguda, geralmente entre um e cinco dias de viremia; enquanto que os testes sorológicos têm seu melhor desempenho na detecção dos anticorpos durante a fase de convalescença, ou seja, após a primeira semana de viremia, conforme ilustrado na figura 1 (GUZMAN *et al.*, 2010; PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019; RODRIGUEZ-MANZANO *et al.*, 2018).

**Figura 2** – Curso de tempo de uma infecção por arbovírus e seus marcadores diagnósticos.



Fonte: Traduzida de Peeling et al (2019).

Para detectar o ácido nucleico viral (RNA), as principais técnicas moleculares são a reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa, convencional ou em tempo real. Essas técnicas possibilitam a detecção aproximadamente até o oitavo dia, com maior período de viremia entre o primeiro e o quinto dia, que corresponde à fase aguda da infecção (JOHNSON; RUSSELL; GOODMAN, 2016; LANCIOTTI *et al.*, 2007).

A amplificação por RT-PCR é mais vantajosa do que o ensaio convencional, por ser mais rápida, precisa, de alta especificidade, oferecer quantificação viral, menor taxa de resultados falso-negativos, baixo risco de contaminação e fácil padronização. Em relação ao

isolamento viral, a RT-PCR apresenta maior sensibilidade e menor tempo para a detecção do RNA viral (FAYE *et al.*, 2013).

Foy *et al.* (2011) testou a peculiaridade deste método com uma variedade de flavivírus, não sendo observada nenhuma reação cruzada, constatando a alta singularidade do diagnóstico diferencial dos arbovírus como chikungunya, zika e dengue. Estudos apontam que a sensibilidade e especificidade dos testes de PCR variam de 95,5% e 100% (CHEN *et al.*, 2013; BLAKSELL *et al.*, 2011), sendo, porém, de alto custo (FOY *et al.*, 2011; SAENGSAWANG *et al.*, 2014).

A técnica de isolamento viral é indicada para a confirmação do diagnóstico de muitas arboviroses, sendo estipulada para amostras biológicas coletadas na fase aguda, geralmente até o quinto dia do aparecimento dos sinais e sintomas da doença. Este método consiste na cultura celular, cuja leitura é feita cerca de uma semana após a semeadura.

Outra estratégia consiste na identificação de anticorpos IgM e IgG por técnicas sorológicas, como a imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais sorotipo-específicos (mAbs) ou ensaio imunoenzimático.

As vantagens do isolamento viral são a alta sensibilidade, detecção viral e caracterização molecular das amostras. Porém, é uma técnica demorada, de alto custo, exigindo laboratórios sofisticados e mão de obra altamente qualificada, o que inviabiliza o uso desta técnica na rotina dos serviços de saúde, particularmente em ambientes com recursos escassos (FAYE *et al.*, 2013; PEELING; MURTAGH; OLLIARO, 2019).

Quando a amostra é coletada após o quinto dia de doença até a fase de convalescença, os ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) e de imunofluorescência indireta são os testes sorológicos mais frequentemente usados para a detecção de infecção por DENV, ZIKV e CHIKV. Os ensaios de ELISA comumente utilizados são o anticorpo IgM de captura de ELISA (MAC-ELISA) e o ELISA indireto (I-ELISA), para a detecção de imunoglobulinas IgM e IgG.

Para identificação de anticorpos de CHIKV há diversos kits comerciais de ELISA-IgM disponíveis, e somente dois testes rápidos. Nem todos os testes de ELISA tiveram um bom desempenho (PELLING *et al.*, 2019).

Essa tecnologia é bem específica para o CHIKV, porém, também apresenta resultados falso-positivos pela reação cruzada com outros alfavírus, entre os quais, o vírus Mayaro (MAYV). Outra desvantagem encontrada foi a baixa sensibilidade desses ensaios, variando entre 4% e 20% nas amostras de soro coletadas entre o 5º e o 7º dia após o início dos sintomas de CHIKV (BLACKSELL *et al.*, 2011; GAIBANI; LANDINI; SAMBRI,

2016; KIKUTI *et al.*, 2018; YAP *et al.*, 2010).

Para a descoberta de anticorpos de ZIKV, os poucos testes sorológicos disponíveis possuem reações cruzadas com outros flavivírus, particularmente com o DENV. Os testes de neutralização por redução de placas (PRNT), que quantificam os títulos de anticorpos neutralizantes específicos deste vírus, não conseguem resolver essa reação cruzada em todos os casos (DUFFY *et al.*, 2009; PRIYAMVADA *et al.*, 2016). Outra limitação é a ausência ou os baixos títulos de anticorpos IgM e IgG no período inicial da infecção (FAYE, 2013). Portanto, o teste sorológico usado individualmente não é suficiente para confirmar o diagnóstico de ZIKV, particularmente em pacientes com infecções secundárias por outros flavivírus (RABE *et al.*, 2016).

A técnica ELISA para dengue tem se mostrado prática, sensível e específica para detecção de IgM e IgG. Entretanto, a desvantagem reside, principalmente, na possibilidade de resultados falso-positivos devido às reações cruzadas com outros flavivírus, como zika e febre amarela. Em um estudo multicêntrico nas Américas, patrocinado pela OMS (HUNSPERGER *et al.*, 2009), foram avaliados seis kits comerciais de dengue: Panbio® Dengue IgM de captura, PATHOZYME Dengue M, PATHOZYME Dengue M Captura, Dengue Vírus IgM Captura DxSelect e SD Dengue IgM de captura. A sensibilidade média do teste ELISA IgM variou de 61,5% a 99,0%, e a especificidade, de 79,95% a 97,8%.

Outro estudo realizado, desta vez na Tailândia, com desenho caso-controle (BLACKSELL *et al.*, 2012), avaliou sete kits comerciais para o diagnóstico de dengue na fase de viremia: ELISA dengue NS1, IgM captura e IgG, os três da Panbio, ELISA dengue NS1 e IgM, da Standard Diagnostic, e Platélia NS1 – BioRad. Os resultados mostraram que a sensibilidade e especificidade do ELISA IgM variaram de 85 a 89% e 88 a 100%, respectivamente. Recentemente, vários testes rápidos foram desenvolvidos, a maioria mostrando alta especificidade (MATA *et al.*, 2020).

## 2.5 REGRAS DE PREDIÇÃO CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO DE ARBOVIROSES

Regras de predição clínica foram definidas por Collins *et al.* (2015) e Adams e Leveson (2012) como uma ferramenta matemática baseada em características relevantes do paciente, obtida em estudos científicos, com a finalidade de descrever a probabilidade de ocorrência ou não de uma condição de saúde, prognóstico ou para decisão terapêutica.

Adams e Leveson (2012) propõem a combinação de múltiplos preditores em um modelo matemático para estimar a probabilidade de um resultado, a partir da combinação de

uma alta sensibilidade e alta especificidade. Segundo Collins et al (2015, é pequena a probabilidade de uma determinada doença estar presente e poder ser utilizada para indicar o encaminhamento de pacientes para testes adicionais, iniciar o tratamento ou assegurar que uma causa séria para o sintoma encontrado.

Para dengue, inúmeros estudos avaliaram a acurácia isolada de sinais e sintomas ou de regras de predição clínica para o diagnóstico desta arbovirose no mundo (CHEN *et al.*, 2018; HO *et al.*, 2017; SA-NGAMUANG *et al.*, 2018, p.). No no Brasil (BUONORA *et al.*, 2015; DAUMAS *et al.*, 2013; PONE *et al.*, 2016), a maioria foi realizada em contexto onde não havia circulação simultânea de outros arbovírus de importância para a saúde pública. Entretanto, ainda são escassas estas avaliações para zika e chikungunya (BONIFAY *et al.*, 2019; BRAGA *et al.*, 2017; HO *et al.*, 2017; SAHADEO *et al.*, 2015).

Chow et al (2017) avaliaram o desempenho de cinco definições de casos da vigilância de zika. A coorte era de 281 pacientes com suspeitas de infecção por ZIKV num hospital de referência de Singapura, com os seguintes resultados: Organização Mundial da Saúde- OMS (Sensibilidade: S= 38% e Especificidade: E=70%), Organização Pan-Americana da Saúde- OPAS (S=49 e E=76%), Estados Unidos- EUA (S= 100% e E=2%), Centro Europeu de Prevenção e Controle de doenças- ECDC (S=56% e E=74%) e Ministério da Saúde de Singapura- MoH (S=54% e E=76%).

O rash (93%) foi o sintoma mais predominante, seguido de febre (79%) e mialgia (42,3%). Cefaleia, artralgia e conjuntivite foram relatadas em menos de 25% dos pacientes infectados por ZIKV. Na coorte, os grupos que apresentaram melhor desempenho para o diagnóstico de zika vírus foram: MoH de Singapura, razão de verossimilhança positiva  $RV + = 2,2$  (IC 95% 1,7–3,0); OPAS  $RV + 2,1$  (IC95% 1,5–2,8) e ECDC  $RV + 2,1$  (IC95% 1,6–2,8).

Braga et al. (2017), em um estudo transversal, desenvolveram um modelo de predição clínica para ZIKV com base nos sinais e sintomas em pacientes atendidos no município do Rio de Janeiro, Brasil. Na amostra de 659 participantes, os resultados comprovaram que a melhor definição de caso de ZIKV em áreas onde circulam múltiplos arbovírus inclui a presença de erupção cutânea, prurido e hiperemia conjuntival, com ausência de outras manifestações clínicas como febre, petéquias e anorexia.

Este critério apresentou sensibilidade de 86,6% e especificidade de 78,3%; com melhor desempenho comparando-se os critérios da OMS (2016), S= 75.6% e E= 63.5%; CDC (2016), S=100% e E= 1.4%, PAHO (2015), S= 81.3%, e E= 10.9%; PAHO (2016), S= 58.3% e E= 51.9%; ECDC (2016), S= 80,9% e E= 58.0% ; BRASIL MoH (2016), S=28.6%

e E= 97.3%.

Em revisão de duas coortes prospectivas de pacientes com suspeita de infecção por ZIKV e DENV, tratados em um hospital terciário em Cingapura, Ho et al. (2017) evidenciaram que os casos confirmados de infecção pelo zika vírus com maior sensibilidade apresentaram: *rash* (S = 94% e E =59%), mialgia (S=41% e E=41%) e febre documentada (S=35% e E=58%). Conjuntivite (S=23% e S=88%) e artralgia (S=21% e E=79%) tiveram maior especificidade.

A presença simultânea de *rash* e conjuntivite foi a combinação com melhor acurácia, com sensibilidade de 22% (IC 95%: 15%-29%), especificidade de 97% (IC 95%: 94% - 99%), razão de verossimilhança positiva (RV+) de 6,73 (IC95% 2,68–16,90) e negativa de  $RV^- = 0,80$  (IC 95%: 0,73–0,89).

Na mesma amostra, a melhor combinação de sinais e sintomas para o diagnóstico de dengue incluiu: febre documentada, linfopenia e trombocitopenia, com sensibilidade de 30% (IC 95%: 23%-37%), especificidade de 94% (IC 95%: 90% - 98%), razão de verossimilhança positiva (RV+) de 5,11 (IC95% 2,51–10,38) e negativa de  $RV^- = 0,74$  (IC 95%: 0,67–0,82).

Bonifay et al (2018), num estudo retrospectivo de caso controle realizado na Guiana Francesa, comparou as variáveis clínicas de pacientes infectados pelo CHIKV (n=168) diagnosticados por RT- PCR no ano de 2014 com pacientes infectados pelo DENV (n=452) diagnosticados por teste de antígeno NS1 em 2013 e calculou uma pontuação preditiva.

Os resultados do estudo de Bonifay (2019) apontaram que as variáveis clínicas associadas à FC foram dores nas articulações e nas costas, enquanto para o diagnóstico de dengue, foram cefaleia, dor muscular, náusea, vômito, diarreia e sinais hemorrágicos. O escore clínico apresentou sensibilidade de 98% para o diagnóstico de dengue e curva ROC de 96%.

Os autores concluíram que as duas doenças têm similaridade na apresentação clínica, porém o uso do escore clínico na fase aguda da infecção possibilitaria identificar casos de DENV durante uma epidemia de CHIKV.



### 3 JUSTIFICATIVA

Chikungunya é uma arbovirose que se tornou um grave problema de saúde pública a nível mundial, podendo causar epidemias de grande magnitude. A evolução para cronificação é variável (1,6% a 89,7%), mas pode provocar incapacidade na população economicamente ativa com duração de meses ou anos, com conseqüente redução na qualidade de vida.

Na fase aguda, a sintomatologia da febre chikungunya é semelhante à de outras arboviroses, o que dificulta o diagnóstico clínico. O diagnóstico laboratorial também possui limitações, pois há evidências de reação cruzada nos exames sorológicos com outros alfavírus, como o vírus Mayaro. Além disso, os exames específicos são de alto custo e não estão amplamente disponíveis, particularmente em períodos epidêmicos.

Regras de predição clínica foram propostas pelos organismos governamentais nacionais e internacionais, para uso na vigilância epidemiológica de arboviroses. O diagnóstico diferencial é importante para a detecção precoce e manejo clínico adequado, além de propiciar estimativas mais precisas de propagação da doença. Muitos estudos avaliaram a acurácia de regras de predição clínica para dengue, entretanto, os estudos para zika e chikungunya ainda são escassos, particularmente no Brasil.

A cidade do Rio de Janeiro é a segunda maior cidade brasileira e importante polo de atração turística. Entre 2013 e 2018, sediou eventos esportivos e religiosos internacionais. Em 2016, por conta dos jogos olímpicos mundiais e a emergência dos arbovírus zika e chikungunya, a Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro implantou a vigilância sentinela de arboviroses para detecção e monitoramento de casos de zika, chikungunya e dengue, confirmados por meio da técnica de PCR. Esses dados foram registrados em uma ficha padronizada, elaborada com a intenção de investigar zika e, conseqüentemente, não incluiu variáveis relativas aos exames laboratoriais inespecíficos, como hemograma e contagem de plaquetas, importantes na suspeição clínica de dengue.

Assim, esse estudo pretende avaliar propor e avaliar o diagnóstico clínico de chikungunya, com circulação comprovada no Brasil e no mundo, com base nas informações consolidadas pelo sistema de vigilância sentinela da cidade do Rio de Janeiro. Esses resultados poderão contribuir para a melhoria da qualidade das políticas relacionadas ao controle e monitoramento dos arbovírus circulantes no Brasil.

## 4 OBJETIVOS

### 4.4 GERAL

Validar os critérios de definição clínica de chikungunya propostos por organismos nacionais e internacionais, para os pacientes atendidos pelo Sistema de Vigilância Sentinela do município do Rio de Janeiro, 2016 a 2019.

### 4.5 ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico e clínico, segundo o diagnóstico de chikungunya, zika ou dengue;
- Derivar e validar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de chikungunya;
- Comparar a acurácia da regra derivada para chikungunya com a proposta por organismos governamentais nacionais e internacionais.

## 5 MÉTODOS

Esse estudo seguiu recomendações da diretriz TRIPOD para validação de modelo de predição clínica (COLLINS *et al.*, 2015), complementada pela STARD para estudos de validação diagnóstica (BOSSUYT *et al.*, 2015).

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo diagnóstico com base em dados secundários de uma coorte retrospectiva de todos os pacientes atendidos na rotina das unidades sentinelas para arboviroses, da cidade do Rio de Janeiro, de janeiro de 2016 a setembro de 2019.

### 5.2 LOCAL DA PESQUISA

O estudo foi desenvolvido no município do Rio de Janeiro (MRJ), capital do estado do Rio de Janeiro (ERJ), localizado na região sudeste do Brasil. O MRJ tem uma população estimada em mais de 6 milhões de habitantes, com área territorial de 1200,3 km<sup>2</sup> (IBGE, 2010).

A cidade está localizada a latitude 22°54'13" Sul, e longitude 43° 12'35" Oeste, estando a 20 metros de altitude. O clima é tropical (quente e úmido), com temperatura variando entre 20°C a 27°C. O município é organizado em 33 regiões administrativas e 160 bairros. Para fins de planejamento em saúde, este município está inserido na Região Metropolitana de Saúde I do ERJ e foi subdividido em 10 Áreas Programáticas de Saúde (AP), com diferentes características territoriais, físicas, demográficas e de infraestrutura.

Em 2016, devido ao cenário epidemiológico do país e para o cumprimento do protocolo de vigilância proposto pelo Ministério da Saúde, a SMSDC/RJ implantou 23 unidades sentinelas para arboviroses, distribuídas nas Redes de Urgência e Emergência e Atenção Primária à Saúde das 10 AP, todas geridas pela Secretaria Municipal de Saúde (Quadro 5).

**Quadro 5.** Distribuição das unidades sentinela por área programática no município do Rio de Janeiro.

<b>AP</b>	<b>UNIDADES SENTINELA</b>
<b>1.0</b>	Coordenação de Emergência Regional Centro
	Centro Municipal de Saúde Fernando Antônio Braga Lopes
<b>2.1</b>	Hospital Municipal Rocha Maia
	Centro Municipal de Saúde João Barros Barreto
	Centro Municipal de Saúde Albert Sabin
<b>2.2</b>	Centro Municipal de Saúde Heitor Beltrão
	Centro Municipal de Saúde Maria Augusta Estrela
<b>3.1</b>	Clínica da Família Zilda Arns
	Unidade de Pronto Atendimento Manguinhos
<b>3.2</b>	Policlínica Rodolfo Rocco
	Unidade de Pronto Atendimento Engenho de Dentro
<b>3.3</b>	Hospital Municipal Francisco da Silva Telles
	Unidade de Pronto Atendimento Rocha Miranda
	Clínica da Família Souza Marques
<b>4.0</b>	Coordenação de Emergência Regional Barra
	Clínica da Família Otto Alves de Carvalho
	Unidade de Pronto Atendimento Cidade de Deus
<b>5.1</b>	Hospital Municipal Albert Schweitzer
	Clínica da Família Faim Pedro
<b>5.2</b>	Hospital Municipal Rocha Faria
	Centro Municipal de Saúde Alvimar de Carvalho
<b>5.3</b>	Coordenação de Emergência Regional Santa Cruz
	Centro Municipal de Saúde Emídio Cabral

Fonte: SMS-RJ, 2016.

A vigilância sentinela (VS) é baseada na avaliação de amostras da população, com representatividade de subgrupos populacionais de relevância para o evento sob investigação, para aprofundar o conhecimento sobre o agravo e epidemias (PORTA, 2014). Para CDC (2012), a VS é um sistema de vigilância que utiliza uma amostra previamente combinada de fontes (médicos, hospitais ou clínicas) que concordam em relatar todos os casos de uma ou mais doenças notificáveis.

Esse sistema sentinela envolve um número limitado de unidades de notificação e,

quando estrategicamente selecionadas, podem servir de alerta precoce de doenças/agravos não esperados para uma população. A vigilância sentinela tem como objetivos levantar ações preventivas, detectar precocemente os eventos de interesse e delimitar áreas geográficas específicas para auxiliar a vigilância epidemiológica (PORTA, 2014).

### **5.2.1 Recrutamento**

Entre os anos de 2016 e 2019, os pacientes foram recrutados pela equipe de enfermeiros e médicos da rotina de atendimento das unidades de saúde, treinada por enfermeiro sentinela para a padronização do atendimento clínico e captação dos casos suspeitos de arboviroses. Os enfermeiros da vigilância sentinela lotados nas unidades foram selecionados para esta função pela superintendência de vigilância em saúde, com especialização em saúde pública e vigilância em saúde.

Os casos suspeitos eram informados ao enfermeiro sentinela da unidade de saúde, que notificava eletronicamente a SMSDC/RJ por meio da ficha de notificação/investigação sentinela para arboviroses (ANEXO 1). Esse mesmo profissional era responsável pela investigação e encerramento do caso no Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Rio de Janeiro (SINAN-RIO), com o apoio da superintendência.

Na unidade de saúde, quando a equipe de assistência identificava um caso suspeito de arbovirose, encaminhava-o para coleta de material biológico (sangue e urina) destinado à confirmação de chikungunya, zika e dengue. Em seguida, os frascos das amostras eram identificados com data, nome completo e número de SINAN-RIO.

As amostras de soro eram centrifugadas e armazenadas à temperatura de 2 a 8°C e, posteriormente, o soro e/ou urina eram encaminhadas ao laboratório do Instituto Nacional de Infectologia da Fundação Oswaldo Cruz (INI-FIOCRUZ) ou ao Laboratório Central Noel Nutels do Rio de Janeiro (LACEN-RJ), no prazo máximo de 24 horas, acondicionadas em caixas térmicas, seguindo as normas técnicas de encaminhamento de material biológico (LACEN, 2019).

### **5.3 TAMANHO DA AMOSTRA E CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE**

De 1º de janeiro a 21 de setembro de 2019 foram atendidos e investigados 4.406 casos suspeitos de arboviroses nas unidades de saúde da vigilância sentinela. Submetidos a sorologias e teste molecular usando Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa em tempo real (RT-PCR), no sangue ou urina, com data de coleta do 1º (primeiro)

ao 10º (décimo) dia do início do aparecimento dos primeiros sintomas, com informações clínicas completas.

Foram recrutados todos os casos consecutivamente atendidos nas unidades de saúde sentinela, que apresentaram febre (temperatura axilar  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) aferida ou relatada nos dez dias anteriores ao atendimento ou exantema, associados a pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, conjuntivite, náuseas, vômitos e edema de membros.

#### 5.4 DESFECHO

A definição dos casos foi realizada com base na positividade ou negatividade do teste de RT-PCR no soro ou urina. Por ser uma arbovirose endêmica, com possibilidade de reação cruzada, todas as amostras foram avaliadas para chikungunya, zika e dengue, com identificação do sorotipo viral para dengue.

#### 5.5 INSTRUMENTOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

Na rotina das unidades de vigilância sentinela, a coleta de informações sociodemográficas e clínicas e a notificação do caso foram feitas sem o conhecimento do resultado do exame virológico, realizado fora da unidade de saúde de origem do paciente.

Para este estudo, foram utilizadas as seguintes variáveis registradas no SINAN-RIO em formulário padronizado (ANEXO 2):

- a) Sociodemográficas: faixa etária (0-17 anos, 18-49 anos,  $\geq 50$  anos), níveis de escolaridade (até o ensino fundamental completo, ensino médio completo, educação superior completa); raça/cor (branca, preta, parda, amarela e indígena).
- b) Clínico-epidemiológicas: gestante (sim ou não), hipótese diagnóstica (chikungunya, zika e dengue).
- c) Preditores clínicos: presença de febre, exantema, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, artrite, hiperemia conjuntival, edema de membros, edema articular, linfadenopatia, afta e alterações neurológicas.
- d) Testes de referência: data da coleta da amostra biológica; tipo de amostra (sangue ou urina); RT-PCR soro e urina (positivo ou negativo).

## 5.6 ANÁLISE DE DADOS

Para o gerenciamento das variáveis e análise dos dados foi utilizado o software R Studio, versão 3.6.1 (R CORE TEAM, 2019). Para a descrição da amostra total, foram calculadas as frequências absolutas e relativas (com intervalo de 95% de confiança para proporções) das variáveis sociodemográficas e dos preditores clínicos, segundo o diagnóstico final: chikungunya, zika, dengue ou outras doenças febris.

Foram avaliados modelos de regressão logística binária simples e múltipla para derivar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de chikungunya, com base na positividade ou negatividade no exame RT-PCR. Maiores detalhes sobre métodos foram apresentados no artigo 1.

## 5.7 ASPECTOS ÉTICOS

Após autorização formal da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS/RJ) para uso e análise dos dados, esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CAAE nº 16646719.6.3001.5279) (ANEXO 3).

## **6 RESULTADOS**

Os resultados estão apresentados no manuscrito formatado para submissão no periódico Cadernos de Saúde Pública intitulado “Desenvolvimento e validação de um modelo de predição clínica para o diagnóstico de febre chikungunya, Rio de Janeiro, Brasil, 2016 a 2019”.



6.1 ARTIGO: Desenvolvimento e validação de um modelo de predição clínica para o diagnóstico de febre chikungunya, Rio de Janeiro, Brasil, 2016 a 2019.

Raquel Pereira Batista<sup>1,2</sup>

Yara Hahr Marques Hökerberg, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, PhD<sup>1,3</sup>

Sonia Regina Lambert Passos, MD, PhD<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Faculdade de Medicina, Universidade Estácio de Sá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Correspondência para:** RP Batista. Rua Doutor Satamini, 292, CEP: 20270-230, Tijuca. E-mail: raqbatist@gmail.com

**Financiamento:** O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. YHMH e SRLP recebem incentivo pesquisa produtividade da Universidade Estácio de Sá.

**Colaboração:** RPB e YHMH conceberam o estudo, extraíram, analisaram e interpretaram os dados, redigiram a primeira versão do artigo. RVCO e SRLP contribuíram com a análise crítica e interpretação dos resultados, revisaram o texto e aprovaram a versão final do artigo.

**Registro do ORCID dos autores:**

Raquel Pereira Batista (0000-0002-6600-515X); Yara Hahr Marques Hökerberg (0000-0001-7140-7172); Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira (0000-0001-9387-8645); Sonia Regina Lambert Passos (0000-0001-9947-2291).

➤ Artigo formatado para submissão aos Cadernos de Saúde Pública

## RESUMO

Esse estudo pretende derivar e validar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de chikungunya. Estudo diagnóstico, retrospectivo, com base na coorte de 4.406 pacientes atendidos nas unidades de saúde do sistema de vigilância sentinela para arboviroses, cidade do Rio de Janeiro, Brasil (2016-2019). Foram incluídos os casos com quadro febril agudo (até 10 dias) ou exantema associados a pelo menos dois outros sintomas característicos de arboviroses. O diagnóstico de chikungunya foi feito por meio da reação de cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A amostra foi subdividida aleatoriamente em duas. Na primeira, modelos de regressão logística simples e múltipla foram usados para derivar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de chikungunya. O escore para esta regra foi calculado por meio da soma ponderada dos coeficientes beta dos preditores clínicos incluídos no modelo de regressão múltipla final. Foi calculada a área sob a curva ROC (AUC) e intervalo de 95% de confiança (IC 95%). Na segunda amostra, foram calculadas a sensibilidade e especificidade (IC 95%) da regra derivada, entre outros parâmetros de acurácia, e dos critérios de definição propostos pelo do Ministério da Saúde (2017), Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), Organização Pan-Americana da Saúde (PAHO, 2011) e dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças norte-americano (CDC, 2011) e europeu (ECDC, 2018). Do total de 3401 pacientes atendidos, 644 foram positivos para chikungunya, 96 para zika, 54 para dengue e 2607 negativos para estas arboviroses. A regra derivada incluiu febre (1 ponto), exantema (1 ponto), mialgia (2 pontos), artralgia ou artrite (2 pontos) e edema articular (2 pontos), com AUC= 0,694 (IC 95%: 0,665–0,724). Na amostra 2, para escores  $\geq 4$  na regra derivada, a sensibilidade foi 74% (68,6%–78,6%) e a especificidade, 51% (48,1%–53,4%), com menor taxa de falso-positivos do que os critérios propostos pela OMS (2015), PAHO/CDC (2011), BRASIL (2017) e ECDC (2018). Essa regra pode ser útil no diagnóstico diferencial entre febre chikungunya e outras arboviroses prevalentes em áreas urbanas de regiões tropicais.

Palavras-chave: Febre de Chikungunya; Infecções por Arbovírus; Vigilância Sentinela; Sensibilidade e Especificidade.

Chikungunya é uma arbovirose negligenciada que continua a dispersar-se pelo mundo, podendo afetar até 2 bilhões de pessoas<sup>1</sup>. Na América Latina, esse arbovírus foi detectado a partir de 2013<sup>2</sup> e passou a circular principalmente nos países endêmicos do vírus do dengue. No Brasil, entre 2016-19, foram notificados mais de 1,3 milhões de casos prováveis de chikungunya<sup>3-5</sup>.

Essa doença é transmitida por mosquitos fêmeas, principalmente por *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, com apresentação clínica semelhante ao de outras infecções por arbovírus, como dengue e zika<sup>6</sup>.

A maioria das infecções por vírus chikungunya (CHIKV) é sintomática, apresentando febre alta, cefaleia, erupção cutânea, mialgia e fortes dores nas articulações<sup>7-9</sup>. A febre chikungunya pode evoluir para três fases: aguda, subaguda e crônica;<sup>10</sup> a cronificação dos casos pode variar de 1,6-89,7% entre os estudos<sup>7,11,12</sup>. Estima-se que o número de anos vividos com incapacidade associada aos sintomas crônicos de CHIKV varie de 427 a 1.407, e que entre 385.835 e 429.058 indivíduos desenvolverão reumatismo inflamatório crônico após infecção com CHIKV nas áreas endêmicas da América Latina<sup>11,12</sup>.

Os desafios para o controle e monitoramento da febre chikungunya estão relacionados ao controle vetorial, à falta de vacinas eficazes, à não completa validação da maioria dos testes laboratoriais específicos disponíveis e à inexistência de tratamento específico para este vírus<sup>13,14</sup>. O diagnóstico clínico oportuno é primordial para o manejo adequado dos casos e complicações associadas ao chikungunya, e importante para a vigilância e detecção de epidemias<sup>15</sup>, avaliação de efetividade de intervenção preventivas (controle do vetor e vacinas) e terapêuticas.

As regras de predição clínica baseiam-se na contribuição de dois ou mais preditores clínicos ou laboratoriais inespecíficos, com a finalidade de estimar probabilidades de ocorrência de determinada doença ou de sucesso na aplicação de intervenção para orientar profissionais em suas decisões diárias<sup>16,17</sup>. Na vigilância epidemiológica, são utilizadas na detecção oportuna de casos suspeitos e de mudanças nos padrões de ocorrência destas doenças, possibilitando agilizar as ações de bloqueio da transmissão e de manejo clínico dos casos para melhorar o prognóstico.

O guia de vigilância em saúde do Brasil (2017)<sup>18</sup>, propõe uma diferenciação clínica para a vigilância de dengue, zika e chikungunya. Entretanto, apesar de haver muitos estudos que propuseram regras de predição clínica para o dengue no mundo<sup>19-21</sup> e no Brasil<sup>22-24</sup>, a maioria foi realizada na ausência de circulação simultânea de outros arbovírus de importância para a saúde pública.

Alguns estudos avaliaram algoritmos clínicos para o diagnóstico de zika<sup>20,25</sup>, mas ainda são escassas estas avaliações para chikungunya<sup>26</sup>. Assim, o objetivo deste estudo foi derivar e validar uma regra de predição clínica para o diagnóstico de Chikungunya, em uma coorte retrospectiva de casos suspeitos de arboviroses atendidos nas unidades de vigilância sentinela da cidade do Rio de Janeiro, de 2016 a 2019.

## Métodos

Estudo diagnóstico teve base na coorte retrospectiva de pacientes atendidos no sistema de vigilância sentinela para arboviroses da cidade do Rio de Janeiro. Essa descrição seguiu as recomendações da diretriz TRIPOD para validação de modelo de predição clínica<sup>17</sup>, complementada pela STARD para estudos de validação diagnóstica<sup>27</sup>.

O estudo foi desenvolvido no município do Rio de Janeiro (MRJ), capital do estado do Rio de Janeiro, localizado na região sudeste do Brasil, de clima tropical, com temperatura variando entre 20°C a 27°C.

Entre 1º de janeiro de 2016 e 21 de setembro de 2019, enfermeiros treinados recrutaram todos os casos consecutivamente atendidos nas 23 unidades de saúde sentinela, de atenção primária ou urgência/emergência, que apresentavam febre (temperatura axilar  $\geq$  38°C) por no máximo 10 dias, aferida ou relatada, ou exantema, associados a pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaleia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, prostração, conjuntivite, náuseas, vômitos e edema de membros, para os quais tenha sido descartado o diagnóstico de doenças bacterianas, como amigdalite, sinusite ou pneumonia. A notificação dos casos era feita eletronicamente por meio de formulário padronizado (ANEXO 1).

Após a anamnese e exame físico realizados por médicos treinados, os pacientes eram encaminhados para a coleta de material biológico. Os frascos com sangue ou urina foram identificados e as amostras de sangue foram centrifugadas e armazenadas à temperatura de 2°C a 8°C, nas unidades sentinela. No prazo máximo de 24 horas, o soro ou urina foram encaminhados ao laboratório do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (2016-2018) ou ao Laboratório Central Noel Nutels (2018-2019), acondicionadas em caixas térmicas. A definição dos casos de febre chikungunya foi feita com base na positividade ou negatividade do teste de RT-PCR no soro (padrão de referência). Os casos negativos para chikungunya foram também avaliados para dengue e zika (soro ou urina) por meio do RT-PCR.

Para esse estudo, foram utilizadas as seguintes variáveis: sociodemográficas (sexo,

idade em anos, faixa etária, níveis de escolaridade e raça/cor); clínico-epidemiológicas (gestante e hipótese diagnóstica); preditores clínicos (presença de febre, exantema, artralgia, artrite, edema articular, edema de membros, hiperemia conjuntival, linfadenopatia, afta, cefaleia, dor retro-orbital, mialgia e alterações neurológicas).

Foram avaliados os seguintes critérios de definição clínica para chikungunya utilizados por agências governamentais nacionais e internacionais de saúde, adaptados para as variáveis coletadas neste estudo:

- a) OMS (2015)<sup>28</sup>: positividade definida pela presença de febre e artralgia;
- b) PAHO/CDC (2011)<sup>10</sup>: positividade definida pela presença de febre e grave artralgia ou artrite;
- c) Brasil (2017)<sup>18</sup>: positividade definida pela presença de febre acompanhada de artralgia ou artrite;
- d) ECDC (2018)<sup>29</sup>: positividade definida pela presença de febre.

Para o gerenciamento das variáveis e análise dos dados, foi utilizado o software R, versão 3.6.1<sup>30</sup>. Para a descrição da amostra total, foram calculadas as frequências absolutas e relativas (com intervalo de 95% de confiança para proporções) das variáveis sociodemográficas e dos preditores clínicos, segundo o diagnóstico final: chikungunya, zika, dengue ou outras doenças febris. Na descrição da amostra total foi usado o intervalo de confiança de 95% em detrimento do p-valor, por representar uma medida de certeza, além de precisão dos dados.

A amostra total foi subdividida aleatoriamente em duas (*split half sample*). Na primeira amostra (amostra 1), foi utilizado o modelo de regressão binária simples e múltipla para derivação da regra de predição clínica segundo o diagnóstico de chikungunya (positivo ou negativo).

Foram testados vários modelos de regressão logística binária múltipla associados ao diagnóstico de chikungunya. O primeiro modelo múltiplo incluiu todas as variáveis clínicas do estudo. Para o segundo modelo múltiplo, foram incluídas as variáveis associadas ao diagnóstico de chikungunya no nível de significância menor de 0,2 pelo teste de Wald. Posteriormente, foram avaliados modelos alternativos, com base no critério teórico ou estatístico ( $p < 0,05$ ), assim como foram testadas potenciais interações estatísticas entre dor articular, edema articular e/ou artrite ( $p < 0,05$ ).

Foram calculadas as odds ratio (OR) brutas e ajustadas para os demais preditores, com seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%). O ajuste dos modelos foi avaliado pelo teste de *Hosmer* e *Lemeshow* e pela avaliação da análise gráfica dos pontos influentes

(Distância de Cook)<sup>31,32</sup> e utilizada a razão de verossimilhança para comparação estatística entre os modelos.

O escore para a regra derivada foi obtido a partir da soma ponderada dos coeficientes beta dos preditores clínicos incluídos no modelo final (amostra 1), aproximados imediatamente para o valor superior inteiro mais próximo.

Foi elaborada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e calculada a área sob esta curva (*Area under the ROC Curve - AUC*), com seu respectivo IC 95%. O índice de Youden foi utilizado para definição do melhor ponto de corte para o escore. Essa regra foi validada na amostra 2, por meio dos seguintes parâmetros de acurácia (IC 95%): sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa, e estimativas de razão de chance diagnóstica (*diagnostic odds ratio*). Esses parâmetros foram comparados aos obtidos nas regras de definição clínica de chikungunya da OMS (2015), PAHO/CDC (2011), BRASIL (2017) e ECDC (2018).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz e da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (CAAE nº 16646719.6.3001.5279).

## Resultados

Entre 01 de janeiro de 2016 e 21 de setembro de 2019, foram atendidos 4.406 pacientes nas unidades de vigilância sentinela do MRJ, dos quais 4.155 tinham informação para data de coleta de amostra de sangue ou urina e 3.436 (78%) com resultado de PCR ou sorologia e tempo de doença até 10 dias. Esta amostra (n=3436) teve uma distribuição por sexo e idade semelhante à inicial (n=4.406), porém com maior percentual de casos confirmados para chikungunya (18,7% vs 15,0%) e negativos para as três arboviroses (75,9% vs 63,2%). A amostra final incluiu 3.401 pacientes, após a exclusão de 35 (1,02%) sem informação para algum preditor clínico (Apêndice 1).

Na coorte de 3.401 indivíduos analisados, a maioria era residente do MRJ, com baixa escolaridade e se autodeclarou preta ou parta. Do total, 644 casos foram positivos para CHIKV. Dentre os 2757 negativos para CHIKV, 96 foram positivos para zika, 54 para dengue e 2.607 descartados para as três arboviroses. A mediana de idade dos casos de CHIKV foi de 38,0 anos (IIQ: 25,0 – 53,2), maior do que a observada para as outras arboviroses e demais doenças febris agudas (Tabela 1).

A maioria dos pacientes foi recrutada até o quinto dia de doença (91,5%; IC95%:

89,0–93,5). Os casos confirmados com febre chikungunya apresentaram maior frequência de febre, exantema, mialgia, artralgia, edema articular e edema de membros. Linfadenopatia, afta e alterações neurológicas foram raramente encontradas nos casos confirmados para arboviroses (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas da população estudada no sistema de vigilância sentinela para arboviroses, segundo os diagnósticos de chikungunya, zika e dengue, Município do Rio de Janeiro, 2016-2019 (n=3401).

Variáveis	CHIKV (n=644)		ZIKV (n=96)		DENV (n=54)		ODF (n=2.607)	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Residência								
MRJ	625	97,0 (95,43–98,21)	95	99,0 (94,33–99,97)	53	98,1 (90,11–99,95)	2.545	97,7 (97,00–98,21)
Outros	19	3,0 (1,79–4,57)	1	1,0 (0,03–5,68)	1	1,9 (0,04–9,89)	61	2,3 (1,79–2,99)
Idade (anos)								
Mediana (IIQ)		38,0 (25,0-53,2)		27,0 (19,0-39,0)		30,5 (21,2-31,0)		30,0 (20,0-45,0)
Sexo								
Feminino	377	58,7 (54,80–62,56)	72	75,0 (65,12–83,28)	28	51,9 (37,84–65,66)	1475	57,0 (55,03–58,89)
Masculino	265	41,3 (37,44–45,20)	24	25,0 (16,72–34,88)	26	48,1 (34,34–62,16)	1114	43,0 (41,11–44,96)
Escolaridade								
Até fund. Completo	291	61,7 (57,09–66,06)	34	56,7 (43,24–69,42)	13	50,0 (29,93–70,05)	1018	60,0 (57,61–62,33)
Médio completo	145	30,7 (26,58–35,10)	20	33,3 (21,69–46,99)	9	34,6 (17,21–55,67)	502	29,6 (27,42–31,82)
Superior completo	28	5,9 (3,98–8,46)	3	5,0 (1,04–13,92)	2	7,7 (0,95–25,13)	101	6,0 (4,87–7,19)
NSA	8	1,7 (0,73–3,31)	3	5,0 (1,04–13,92)	2	7,7 (0,95–25,13)	76	4,4 (3,54–5,57)
Raça/cor								
Branca	187	33,2 (29,33–37,28)	21	31,8 (20,89–44,44)	15	48,4 (30,15–66,94)	754	39,2 (37,04–41,45)
Preta/parda	371	65,9 (61,81–69,81)	42	63,6 (50,87–75,13)	16	51,6 (33,06–69,85)	1147	59,7 (57,44–61,88)
Indígena	4	0,7 (0,19–1,81)	3	4,5 (0,95–12,71)	—	—	5	0,3 (0,08–0,61)
Amarela	1	0,2 (0,00–0,98)	—	—	—	—	16	0,8 (0,47–1,35)
Gestante								
Sim	37	6,1 (4,31–8,26)	5	6,1 (2,03–13,83)	2	4,3 (0,53–14,84)	75	3,2 (2,54–4,02)
Não	260	42,6 (38,66–46,66)	44	54,3 (42,87–65,44)	17	37,0 (23,21–52,45)	998	42,8 (40,83–44,89)
NSA	313	51,3 (47,26–55,35)	32	39,5 (28,81–50,99)	27	58,7 (43,22–73,00)	1256	53,9 (51,88–55,97)



**Tabela 1.** (continuação)

Variáveis	CHIKV (n=644)		ZIKV (n=96)		DENV (n=54)		ODF (n=2.607)	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Tempo de doença								
< 3 dias	441	68,5 (64,73–72,05)	45	46,9 (36,61–57,34)	31	57,4 (43,21–70,77)	1180	45,3 (43,33–47,70)
3-5 dias	148	23,0 (19,78–26,43)	31	32,3 (23,10–42,61)	17	31,5 (19,52–45,55)	932	35,7 (33,91–37,62)
6-10 dias	55	8,5 (6,50–10,97)	20	20,8 (13,21–30,33)	6	1,1 (41,88–22,63)	495	19,0 (17,50–20,55)
Hipótese diagnóstica								
Chikungunya	437	70,5 (66,72–74,05)	16	18,4 (10,89–28,14)	15	29,4 (17,48–43,83)	854	36,3 (34,36–38,29)
Zika	29	4,7 (3,15–6,65)	43	49,4 (38,53–60,36)	32	62,7 (48,07–75,88)	1292	55,0 (52,89–56,96)
Dengue	154	24,8 (21,48–28,44)	28	32,2 (22,56–43,06)	4	7,8 (2,18–18,88)	206	8,7 (7,65–9,97)
Sinais e Sintomas								
Febre								
Sim	620	96,3 (94,50–97,59)	93	96,9 (91,14–99,35)	49	90,7 (79,70–96,93)	2428	93,1 (92,28–94,24)
Não	24	3,7 (2,40–5,49)	3	3,1 (0,65–8,86)	5	9,3 (3,07–20,30)	174	6,7 (5,75–7,72)
Exantema								
Sim	189	29,3 (25,85–33,03)	15	15,6 (9,02–24,46)	11	20,4 (10,63–33,53)	633	24,3 (22,64–25,97)
Não	455	70,7 (66,97–74,15)	81	84,4 (75,54–90,98)	43	79,6 (66,47–89,37)	1974	75,7 (74,02–77,36)
Artralgia								
Sim	540	83,8 (80,78–86,61)	64	66,7 (56,31–75,96)	37	68,5 (54,44–80,48)	1665	63,9 (61,99–65,72)
Não	104	16,1 (13,39–19,22)	32	33,3 (24,03–43,69)	17	31,5 (19,52–45,55)	942	36,1 (34,28–38,01)
Artrite								
Sim	43	6,7 (4,87–8,89)	10	10,4 (5,09–18,32)	11	20,4 (10,63–33,53)	257	9,9 (8,74–11,07)
Não	601	93,3 (91,11–95,12)	86	89,6 (81,67–94,89)	43	79,6 (66,47–89,37)	2350	90,1 (88,93–91,26)
Edema articular								
Sim	102	15,8 (13,10–18,89)	2	2,1 (0,25–7,32)	1	1,9 (0,05–9,89)	157	6,0 (5,14–7,01)
Não	542	84,2 (81,11–86,90)	94	97,9 (92,67–99,75)	53	98,1 (90,11–99,95)	2450	94,0 (9,99–94,86)
Edema de membros								
Sim	82	12,7 (10,26–15,56)	5	5,2 (1,71–11,74)	1	1,9 (0,05–9,89)	206	7,9 (6,89–9,00)
Não	562	87,3 (84,44–89,74)	91	94,8 (88,26–98,29)	53	98,1 (90,11–99,95)	2401	92,1 (90,99–93,11)

**Tabela 1** (continuação)

Variáveis	CHIKV (n=644)		ZIKV (n=96)		DENV (n=54)		ODF (n=2.607)	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Hiperemia conjuntival								
Sim	54	8,4 (6,36–10,80)	3	3,1 (0,65–8,86)	7	13,0 (5,37–24,90)	154	5,9 (5,03–6,88)
Não	590	91,6 (89,20–93,64)	93	96,9 (91,14–99,35)	47	87,0 (75,10–94,63)	2453	94,1 (93,12–94,96)
Linfadenopatia								
Sim	7	1,1 (0,44–2,23)	—	—	1	1,9 (0,05–9,89)	44	1,7 (12,28–22,59)
Não	637	98,9 (97,78–99,56)	96	100,0 (0,96–1,00)	53	98,1 (90,11–99,95)	2563	98,3 (97,74–98,77)
Afta								
Sim	7	1,1 (0,44–2,23)	1	1,0 (0,03–5,67)	—	—	17	0,7 (0,38–1,04)
Não	637	98,9 (97,78–99,56)	95	98,9 (94,33–99,97)	54	100,0 (93,38–100,0)	2590	99,3 (98,96–99,62)
Dor retro-orbital								
Sim	198	30,7 (27,20–34,47)	23	24,0 (15,83–33,75)	21	38,9 (25,91–53,12)	830	31,8 (30,04–33,64)
Não	446	69,3 (65,53–72,80)	73	76,0 (66,25–84,17)	33	61,1 (46,87–74,08)	1777	68,2 (66,34–69,95)
Cefaleia								
Sim	490	76,1 (72,60–79,33)	75	78,1 (68,53–85,92)	45	83,3 (70,71–93,09)	2042	78,3 (76,69–79,90)
Não	154	23,9 (20,66–27,40)	21	21,9 (14,09–31,47)	9	16,7 (7,92–29,30)	565	21,7 (20,10–23,31)
Mialgia								
Sim	497	77,2 (73,73–80,36)	31	32,3 (23,10–42,61)	15	27,8 (16,45–41,64)	1605	61,6 (59,67–63,44)
Não	147	22,8 (19,64–26,26)	65	67,7 (57,31–76,90)	39	72,2 (58,36–83,55)	1002	38,4 (33,56–40,33)
Alt. Neurológicas								
Sim	1	0,2 (0,00–0,86)	1	3,7 (0,09–18,97)	1	1,9 (0,05–9,89)	24	0,9 (0,59–1,37)
Não	643	98,8 (99,1–100,0)	26	96,3 (81,03–99,91)	53	98,1 (90,11–99,95)	2583	99,1 (98,63–99,41)

ODF: outras doenças febris; IC95%: Intervalo de 95% de confiança; NSA: Não se aplica; MRJ: Município do Rio de Janeiro

As características clínicas foram semelhantes nas duas amostras, utilizadas para derivação (amostra 1) e validação da regra derivada na primeira amostra (amostra 2), apresentadas na tabela 2.

Na amostra 1, foram avaliados cinco modelos. Dos dez preditores clínicos, 8 apresentaram  $p < 0,2$  nos modelos logísticos simples. O modelo múltiplo inicial foi constituído pelas 8 variáveis significativas e os modelos múltiplos subsequentes pela retirada de variáveis com  $p > 0,05$ , no teste dos coeficientes de Wald. Foram testadas as seguintes interações: artralgia-artrite, artrite-edema articular e artralgia-artrite-edema articular. A única interação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) foi entre artrite-artralgia.

O modelo final foi definido com base no modelo teórico e incluiu as variáveis preditoras febre, exantema, mialgia, artralgia/ artrite e edema articular; esse modelo apresentou o melhor ajuste pelo teste de Hosmer e Lemeshow e poucos pontos influentes na análise gráfica (Distância de Cook) (Tabela 3 e Apêndice 3).

O escore para a regra derivada deste modelo foi obtido a partir da soma dos preditores, com ponderação calculada a partir do coeficiente beta da regressão, aproximado para o valor superior inteiro mais próximo, da seguinte forma: para as variáveis febre ( $b=0,40$ ) e exantema ( $b=0,38$ ) foi atribuído peso 1; para as variáveis mialgia ( $b=1,02$ ), artralgia ou artrite ( $b=1,05$ ) e edema articular ( $b=1,06$ ) foi atribuído peso 2. Essa regra (denominada RegraRio) apresentou uma área sob a curva ROC de 69,4% (IC 95%: 66,5–72,4). O melhor ponto de corte definido pelo Youden foi igual ou superior 4, com sensibilidade de 80,4% e especificidade de 50,1% para o diagnóstico de chikungunya (Figura 1).

**Tabela 2.** Odds ratio (OR)<sup>1</sup> e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) dos preditores clínicos, segundo o diagnóstico de febre Chikungunya (CHIKV), nas amostras de derivação (amostra 1) e de validação (amostra 2), Município do Rio de Janeiro, 2016-2019.

Sintomas	Amostra 1 (n=1700)						Amostra 2 (n=1701)					
	CHIKV +		CHIKV -		OR	IC95%	CHIKV +		CHIKV -		OR	IC95%
N	%	N	%	N			%	N	%	N		
Tempo de doença												
< 3 dias	229	69,2	614	44,8	3,70	2,42-5,66	212	67,7	642	46,3	2,98	1,96-4,54
3-5 dias	75	22,7	487	35,6	1,53	0,96-2,43	73	23,3	493	35,5	1,34	0,84-2,12
6-10 dias	27	8,1	268	19,6	1		28	9,0	253	18,2	1	
Febre												
Sim	318	96,1	1275	93,1	1,80	1,00-3,26	302	96,5	1295	93,3	1,97	1,04-3,73
Não	13	3,9	94	6,9	1		11	3,5	93	6,7	1	
Exantema												
Sim	100	30,2	313	22,9	1,46	1,12-1,91	89	28,4	346	24,9	1,20	0,91-1,57
Não	231	69,8	1056	77,1	1		224	71,6	1042	75,1	1	
Artralgia												
Sim	278	83,9	900	65,7	2,73	2,00-3,74	262	83,7	866	62,4	3,10	2,25-4,26
Não	53	16,1	469	34,3	1		51	16,3	522	37,6	1	
Artrite												
Sim	24	7,3	141	10,3	0,68	0,43-1,07	19	6,1	137	9,9	0,59	0,36-0,97
Não	307	92,7	1228	89,7	1		294	93,9	1251	90,1	1	
Edema articular												
Sim	56	16,9	81	5,8	3,24	2,25-4,66	46	14,7	79	5,7	2,85	1,94-4,20
Não	275	83,1	1288	94,2	1		267	85,3	1309	94,3	1	
Edema de membros												
Sim	40	12,1	105	7,7	1,65	1,13-2,43	42	13,4	107	7,7	1,86	1,27-2,71
Não	291	87,9	1264	92,3	1		271	86,6	1281	92,3	1	
Hiperemia Conjuntival												
Sim	26	7,9	77	5,6	1,43	0,90-2,27	28	9,0	87	6,3	1,47	0,94-2,29
Não	305	92,1	1292	94,4	1		285	91,0	1301	93,7	1	
Dor retro-orbital												
Sim	110	33,2	438	32,0	1,06	0,82-1,37	88	28,1	436	31,4	0,85	0,65-1,12
Não	221	66,8	931	68,0	1		225	71,9	952	68,6	1	
Cefaleia												
Sim	250	75,5	1058	77,3	0,91	0,69-1,20	240	76,7	1104	79,5	0,85	0,63-1,13
Não	81	24,5	311	22,7	1		73	23,3	284	20,5	1	
Mialgia												
Sim	261	78,9	823	60,1	2,47	1,86-3,29	236	75,4	862	62,1	1,87	1,41-2,47
Não	70	21,1	546	39,9	1		77	24,6	526	37,9	1	

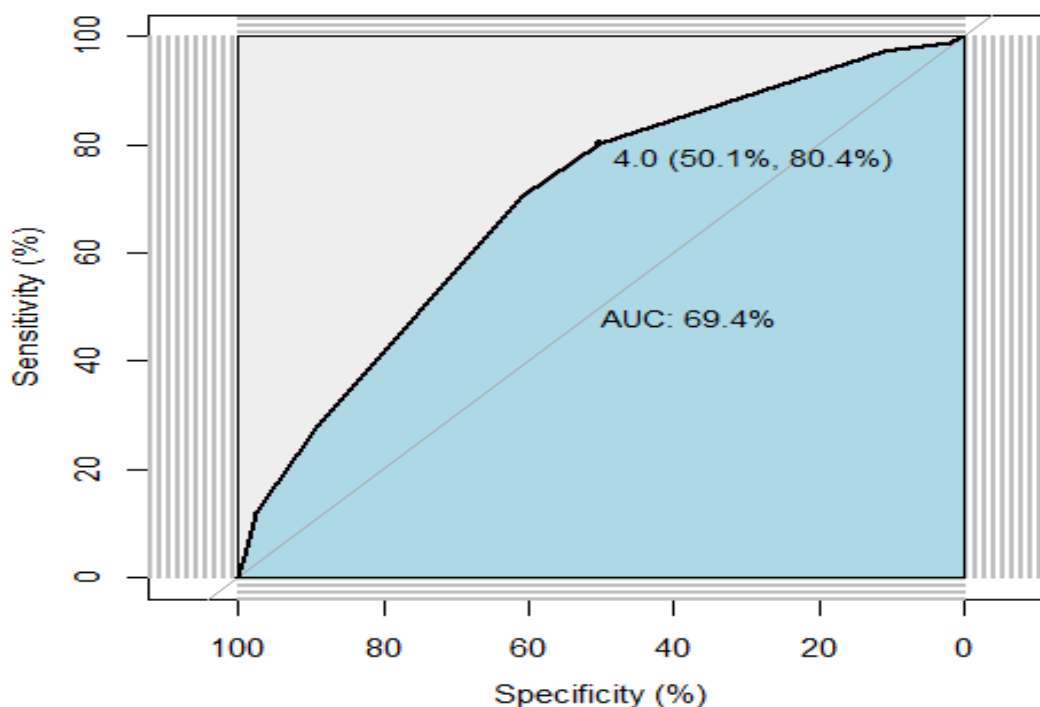
<sup>1</sup> Modelo de regressão logística simples.

**Tabela 3.** Regressão logística e coeficientes na análise multivariada para os preditores clínicos associados ao diagnóstico de chikungunya, amostra 1 (n=1700), Município do Rio de Janeiro, 2016-2019.

Preditores	OR Bruta (IC95%)	OR Ajustada (IC95%)	Coefficientes $\beta$	Escore
Febre	1,80 (1,00–3,26)	1,44 (0,78–2,66)	0,37	+1
Exantema	1,46 (1,12–1,91)	1,52 (1,15–2,01)	0,38	+1
Mialgia	2,47 (1,86–3,29)	2,76 (2,07–3,70)	1,02	+2
Edema articular	3,24 (2,25–4,66)	2,79 (1,91–4,08)	1,03	+2
Artralgia ou artrite	2,87 (2,07–3,97)	3,37 (2,39–4,75)	1,05	+2

OR: Odds ratio bruta e ajustada, IC 95%: intervalo de 95% de confiança,  $\beta$ : beta

**Figura 1.** Curva ROC (Receiver Operating Characteristic), área sob a curva (AUC) e acurácia para o melhor ponto de corte (especificidade, sensibilidade) da regra de predição clínica para o diagnóstico de Chikungunya (RegraRio)<sup>1</sup>, derivada na amostra 1 (n=1700), Município do Rio de Janeiro, 2016-2019.



<sup>1</sup>Escore para a RegraRio = Febre\*1+exantema\*1+mialgia\*2+artralgia ou artrite\*2+edema articular\*2;  
Melhor ponto de corte: escore  $\geq$  4,0.

O modelo derivado RegraRio foi validado na amostra 2 (n=1701). Para escores maiores ou igual do que 4, a sensibilidade foi 74% (68,6–78,6) e a especificidade, 51% (48,1–53,4). Esta regra apresentou melhor especificidade comparado às definições clínicas da OMS (2015), PAHO/CDC (2011), BRASIL (2017) e ECDC (2018) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Acurácia das regras clínicas para a definição de caso de Chikungunya (CHIK) na amostra de validação (amostra 2), Município do Rio de Janeiro, 2016-2019.

<b>Regras</b>	<b>Sens. % (IC95%)</b>	<b>Esp. % (IC95%)</b>	<b>VPP % (IC95%)</b>	<b>VPN % (IC95%)</b>	<b>RVP (IC95%)</b>	<b>RVN (IC95%)</b>	<b>DOR (IC95%)</b>
PAHO/CDC (2011) ou BRASIL (2017) <sup>a</sup>	82,1 (77,4–86,2)	40,1 (37,5–42,8)	23,6 (21,1–26,3)	90,9 (88,3–93,0)	1,37 (1,28–1,47)	0,45 (0,35–0,57)	3,07 (2,26–4,19)
OMS (2015) <sup>b</sup>	81,8 (77,0–85,9)	41,6 (39,0–42,4)	24,0 (21,4–26,7)	91,0 (88,5–93,1)	1,39 (1,31–1,50)	0,44 (0,34–0,55)	3,20 (2,35–4,34)
ECDC (2018) <sup>c</sup>	96,5 (94,0–98,2)	7,0 (5,4–8,1)	18,9 (17,0–20,9)	88,4 (81,9–94,6)	1,03 (1,01–1,06)	0,52 (0,28–0,97)	1,97 (1,04–3,73)
RegraRio score $\geq 4$ <sup>d</sup>	74,0 (68,6–78,6)	51,0 (48,1–53,4)	25,2 (22,5–28,2)	89,6 (87,2–91,6)	1,50 (1,38–1,63)	0,52 (0,43–0,63)	2,89 (2,21–3,81)

<sup>a</sup> febre + artralgia ou artrite; <sup>b</sup> febre + artralgia; <sup>c</sup> febre; <sup>d</sup> escore (RegraRio)= febre\*1 + exantema\* 1+ mialgia\* 2+ artralgia ou artrite\* 2+ edema articular\* 2.

Sens.: sensibilidade; Esp.: especificidade; RVP: razão de verossimilhança positiva; RVN: razão de verossimilhança negativa; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IC95%: intervalo de confiança no nível de 95%; DOR: “*diagnostic odds ratio*”. OMS: Organização Mundial da Saúde; PAHO: “*Pan American Health Organization*”; CDC: “*Centers for Disease Control and Prevention*”; ECDC: “*European Center for Disease Prevention and Control*”.

## DISCUSSÃO

Esse estudo mostrou que o melhor critério de definição clínica para o diagnóstico de chikungunya incluiu presença de febre, exantema, mialgia, artralgia ou artrite, edema articular. Nessa regra, a presença de dois sintomas articulares seria suficiente para o diagnóstico clínico de chikungunya, com menor taxa de falso positivo se comparado aos critérios de definição da OMS (2015), PAHO/CDC (2011), BRASIL (2017) e ECDC (2018).

Febre e artralgia foram os sintomas mais frequentemente associados ao diagnóstico de chikungunya. Exantema foi mais presente nos casos confirmados de chikungunya, manifestando-se em cerca de um de cada três casos, em comparação a um de cada seis casos de zika.

Em nosso estudo, a regra de decisão da OMS (2015) mostrou-se adequada para descartar corretamente o diagnóstico de chikungunya, com um valor preditivo negativo de 91%. Esse parâmetro foi melhor do que o encontrado por Duncan et al (2017), que avaliou uma amostra de 200 casos suspeitos na Jamaica (2014), dos quais 137 foram confirmados sorologicamente para chikungunya, mostrando um valor negativo de 76,2%<sup>33</sup>.

A associação de febre e artralgia OMS (2015) teve uma sensibilidade alta em nosso estudo e semelhante à da regra validada da PAHO/CDC (2011) e BRASIL (2017). A sensibilidade do critério OMS (2015) obtida em nosso estudo foi semelhante a encontrada em uma ilha no sudeste da África (2005-6) ( $s = 84\%$ , IC 95%: 79%–87%)<sup>34</sup>. Por outro lado, houve inconsistência nos achados para especificidade, com resultados bem mais promissores na África ( $sp = 89\%$ , IC 95%: 86%–91%)<sup>34</sup>.

O ECDC (2018) incluiu somente febre, sintoma muito comum nas doenças febris agudas<sup>20,27</sup>, e apresentou alta sensibilidade (96%) e baixa especificidade (7%). Neste cenário de cocirculação viral, a definição de caso adotada pelo ECDC (2018) torna-se pouco específica, pois levaria a um grande número de notificações de falsos positivos para a chikungunya. Em comparação, nosso estudo traz evidências de que a artralgia ou artrite e edema articular são mais relevantes na definição de casos de chikungunya.

Artralgia foi um dos preditores mais associados entre os casos confirmados de chikungunya, semelhante aos achados de outros estudos<sup>35-37</sup>. Na revisão de Ng (2017), poliartralgia é característico e diferencia a infecção pelo CHIKV de infecções causadas por outros arbovírus, como DENV e ZIKV<sup>9</sup>. Nesse estudo, as definições de caso que incluíram artralgia tiveram uma melhor performance se comparada ao ECDC, que não inclui este preditor.

Em nosso estudo, edema articular na fase aguda da doença foi o preditor mais associado ao diagnóstico de chikungunya, resultado consistente com o de outro estudo realizado em Porto Rico, que evidenciou que ter edema articular é um preditor positivo de chikungunya quando comparado com os outros casos de doenças febris agudas em participantes maiores que cinco anos de idade<sup>38</sup>.

De fato, sabemos que essa pesquisa é uma das primeiras que realizou derivação e validação de uma regra de predição clínica para chikungunya com uma amostra grande, num cenário de circulação de outros arbovírus e dados consistentes. Todos os casos foram confirmados por RT-PCR, em uma amostra cuja maioria (91,8%) apresentou-se à unidade de saúde com até 5 dias dos primeiros sinais e sintomas da doença.

Na literatura disponível, encontramos estudos que se propuseram a avaliar a acurácia de sinais e sintomas clínicos para chikungunya<sup>33,34,36,38,39</sup>, e apenas um derivou uma regra de predição clínica para chikungunya<sup>26</sup>.

As limitações desse estudo relacionam-se ao caráter retrospectivo do estudo, à ausência de registros sobre sangramentos e de exames laboratoriais inespecíficos, como contagem de leucócitos e plaquetas, importantes no diagnóstico diferencial de dengue. Além disso, a generalização destes resultados para a cidade do Rio de Janeiro está limitada pelo fato das unidades sentinela terem sido selecionadas por conveniência.

Apesar disso, trata-se de uma coorte de vigilância sentinela composta por médicos e enfermeiros capacitados para o atendimento e registro dos casos em formulário padronizado, com apoio laboratorial para a confirmação dos casos por meio de RT-PCR.

Dessa forma, podemos concluir que o melhor modelo de definição clínica identificado nesse estudo inclui febre, exantema, artralgia ou artrite, e edema articular. Esse critério de definição aplica-se à fase aguda da doença e, desta forma, pode ser útil para a detecção precoce de casos de febre chikungunya em região de circulação simultânea de outros arbovírus de relevância na América Latina, como dengue e zika.

## REFERÊNCIAS

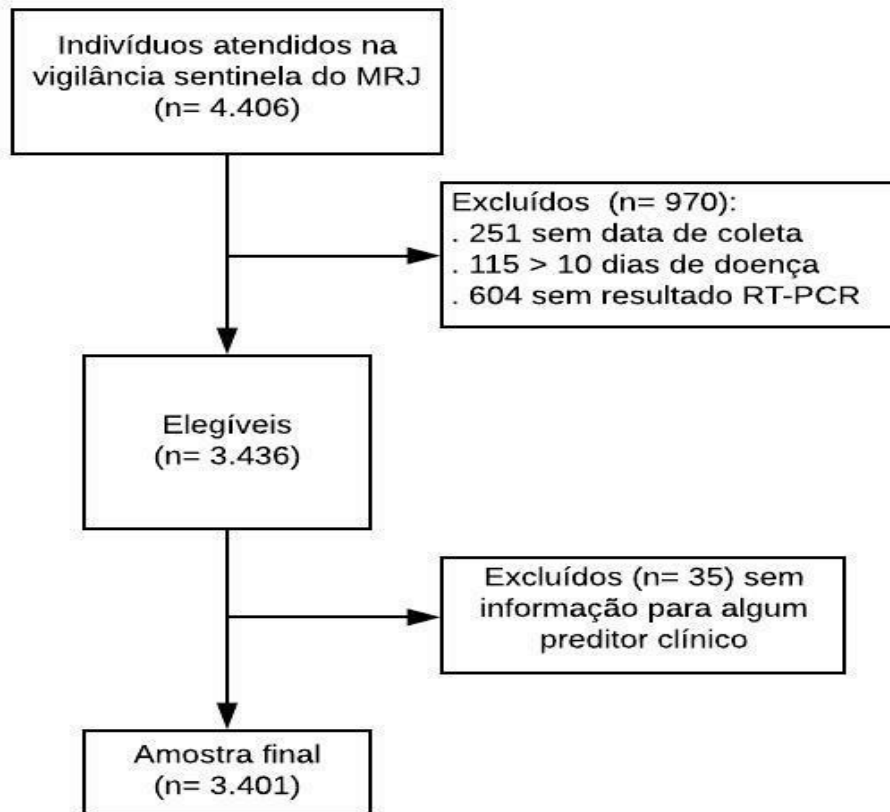
1. World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. 2016. [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). (Acessado em 02/Mar/2020).
2. Centers for Disease Control and Prevention – CDC, Chikungunya nowcast for the Americas. Nowcast: Chikungunya in the Americas. Atlanta: CDC; 2015. <https://www.cdc.gov/chikungunya/modelin>. (Acessado em 02/Nov/2019).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em



- Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52. V. 51, n.02, p.1-3, 2020.  
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-02-1-.pdf>. (Acessado em 15/Fev/2020).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. V. 50, n.04, p.1-3, 2019.  
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/2019-002.pdf>. (Acessado em 02/Nov/2019).
  5. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. V. 49, n.02, p.1-3, 2018.  
<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>. (Acessado em 02/Nov/2019).
  6. Cleton N, Koopmans M, Reimerink J, Godeke G-J, Reusken C. Come fly with me: Review of clinically important arboviruses for global travelers. *Journal of Clinical Virology*. 2012;55(3):191-203.
  7. Calabrese LH. Emerging viral infections and arthritis: the role of the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2008;4(1):2-3. doi:10.1038/ncprheum0679
  8. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr*. 2009;76(2):185-189.
  9. Ng LFP. Immunopathology of Chikungunya Virus Infection: Lessons Learned from Patients and Animal Models. *Annu Rev Virol*. 2017;4(1):413-427.
  10. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.), Pan American Health Organization. Preparedness and Response for Chikungunya Virus Introduction in the Americas.; 2011.  
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/CHIKV-English.pdf>. (Acessado em 14/Mai/2019).
  11. Feldstein LR, Ellis EM, Rowhani-Rahbar A, et al. Estimating the cost of illness and burden of disease associated with the 2014–2015 chikungunya outbreak in the U.S. Virgin Islands. Maheu-Giroux M, ed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007563.
  12. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gómez W, Paniz-Mondolfi AE. How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2091-2094.
  13. Peeling RW, Murtagh M, Olliaro PL. Epidemic preparedness: why is there a need to accelerate the development of diagnostics? *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(5):e172-e178.
  14. Kumar R, Shrivastava T, Samal S, Ahmed S, Parray HA. Antibody-based therapeutic interventions: possible strategy to counter chikungunya viral infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. February 2020.

15. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(12):2274-2276.
16. Adams ST, Leveson SH. Clinical prediction rules. *BMJ*. 2012;344(jan16 1):d8312-d8312.
17. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2015;68(2):112-121.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. - 2ed. 2017. <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. (Acessado em 04/Jun/2019).
19. Chen C-H, Huang Y-C, Kuo K-C, Li C-C. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(5):614-620.
20. Ho HJ, Wong JGX, Mar Kyaw W, Lye DC, Leo YS, Chow A. Diagnostic Accuracy of Parameters for Zika and Dengue Virus Infections, Singapore. *Emerging Infect Dis*. 2017;23(12):2085-2088.
21. Sa-Ngamuang C, Haddawy P, Luvira V, Piyaphanee W, Iamsirithaworn S, Lawpoolsri S. Accuracy of dengue clinical diagnosis with and without NS1 antigen rapid test: Comparison between human and Bayesian network model decision. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6):e0006573.
22. Buonora SN, Passos SRL, do Carmo CN, et al. Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. *BMC Infectious Diseases*. 2015;16(1).
23. Pone SM, Hökerberg YHM, de Oliveira R de VC, et al. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *Jornal de Pediatria*. 2016;92(5):464-471.
24. Daumas RP, Passos SRL, Oliveira RVC, et al. Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2013;13:77.
25. Braga JU, Bressan C, Dalvi APR, et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179725.
26. Bonifay T, Vesin G, Bidaud B, et al. Clinical characteristics and predictive score of dengue vs. chikungunya virus infections. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(4):250-256.
27. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. October 2015:h5527.

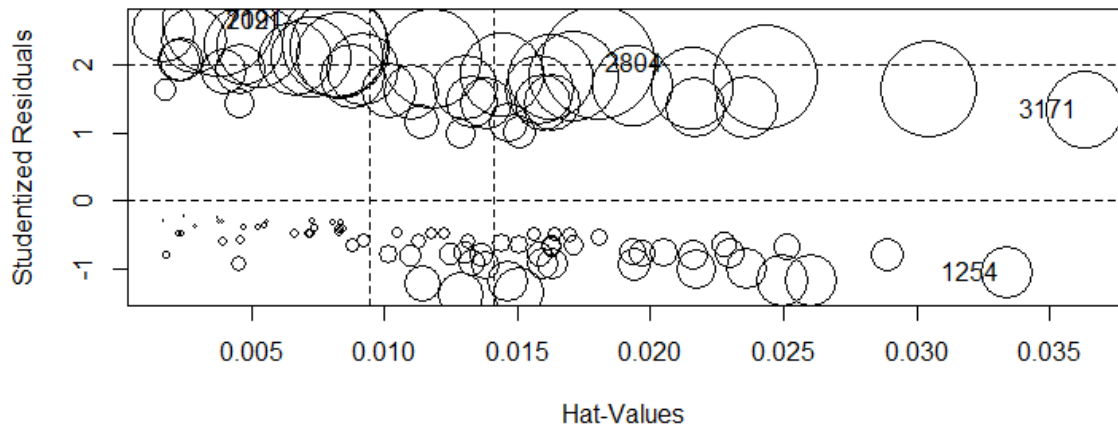
28. World Health Organization. WHO suggested outbreak case definition chikungunya. 2015. 2015. <https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/chikungunya-outbreak-toolbox>. Accessed April 24, 2019.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. EU case definitions. 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>.
30. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Accessed April 20, 2019.
31. Hosmer, D.W., Hosmer, T., Le Cessie, S., Lemeshow, S. (1997). A Comparison of Goodness-of-Fit Tests for the Logistic Regression Model. *Statistics in Medicine*, 16, 965-980.
32. Fox J, Weisberg S. *An R Companion to Applied Regression*. Third edition. Los Angeles: SAGE; 2019.
33. Duncan J, Gordon-Johnson KA, Tulloch-Reid MK, et al. Chikungunya: important lessons from the Jamaican experience. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e60.
34. Sissoko D, Ezzedine K, Moendandzé A, Giry C, Renault P, Malvy D. Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. *Tropical Medicine & International Health*. February 2010.
35. Huits R, De Kort J, Van Den Berg R, et al. Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0196630.
36. Kularatne SAM, Gihan MC, Weerasinghe SC, Gunasena S. Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. *Postgraduate Medical Journal*. 2009;85(1005):342-346.
37. Goupil BA, Mores CN. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *Open Rheumatol J*. 2016;10:129-140.
38. Alvarado LI, Lorenzi OD, Torres-Velásquez BC, et al. Distinguishing patients with laboratory-confirmed chikungunya from dengue and other acute febrile illnesses, Puerto Rico, 2012–2015. *Marques ETA, ed. PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007562.
39. Laoprasopwattana K, Limpitikul W, Geater A. Using Clinical Profiles and Complete Blood Counts to Differentiate Causes of Acute Febrile Illness during the 2009-11 Outbreak of Typhoid and Chikungunya in a Dengue Endemic Area. *J Trop Pediatr*. February 2020.

**APÊNDICE 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DA AMOSTRA****Apêndice 1.** Fluxograma da seleção da amostra

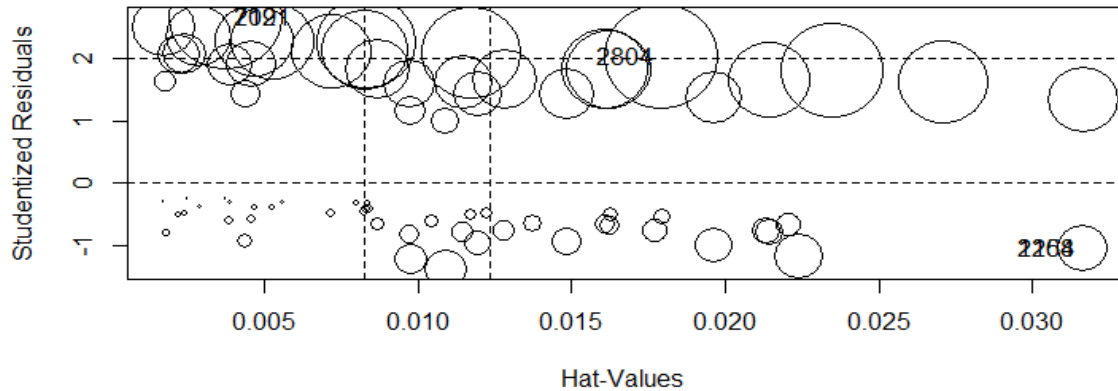
MRJ: Município do Rio de Janeiro; RT-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real

## APÊNDICE 2. GRÁFICOS PARA VERIFICAÇÃO DE PONTOS DE INFLUÊNCIA.

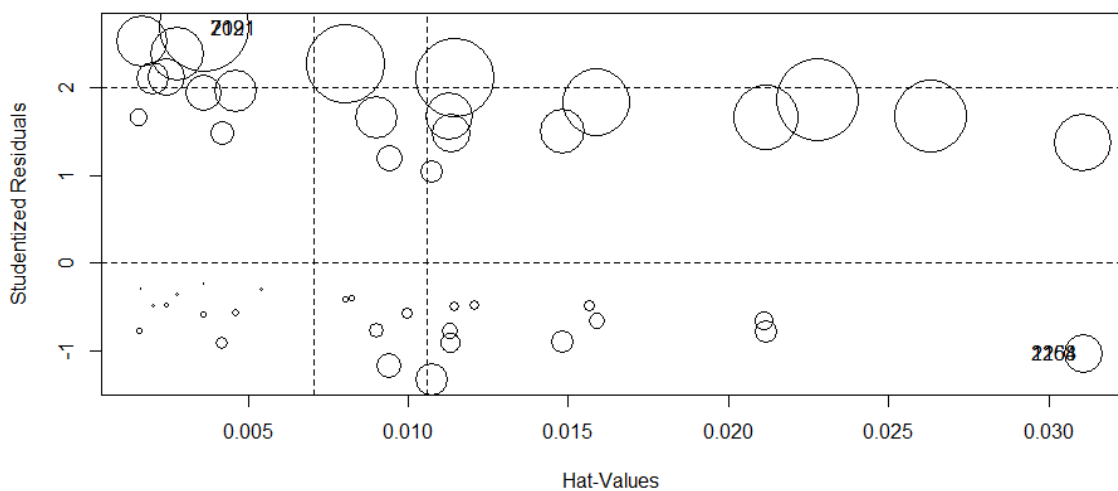
**Modelo 1.** febre + exantema + mialgia + artralgia + edema articular + artrite + edema de membros



**Modelo 2.** febre + exantema + mialgia + artralgia + edema articular + artrite



**Modelo 3.** febre + exantema + mialgia + artralgia + dor articular (artralgia/artrite) + edema articular



**APÊNDICE 3. REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA MÚLTIPLA E OS COEFICIENTES DO  $\beta$  DOS MODELOS 1, 2 E 3.**

**Tabela.** Odds ratio (OR) bruta e ajustada, com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) e coeficientes  $\beta$  na análise multivariada para os preditores clínicos associados ao diagnóstico de chikungunya, amostra 1 (n=1700), Município do Rio de Janeiro, 2016-2019.

<b>Modelos/preditores</b>	<b>OR bruta</b>	<b>IC95%</b>	<b>OR ajustada</b>	<b>IC95%</b>	<b>Coefficientes <math>\beta</math></b>
<b>Modelo 1</b>					
Febre	1,80	1,00–3,26	1,49	0,80–2,76	0,40
Exantema	1,46	1,12–1,91	1,46	1,10–1,94	0,38
Mialgia	2,47	1,86–3,29	2,76	2,06–3,71	1,02
Artralgia	2,73	2,00–3,74	2,84	2,06–3,93	1,04
Artrite	0,68	0,43–1,07	0,62	0,39–0,99	– 0,48
Edema articular	3,24	2,25–4,66	2,90	1,93–4,35	1,06
Edema de membros	1,65	1,13–2,43	0,98	0,63–1,51	– 0,02
<b>Modelo 2</b>					
Febre	1,80	1,00–3,26	1,49	0,80–2,76	0,40
Exantema	1,46	1,12–1,91	1,46	1,10–1,94	0,38
Mialgia	2,47	1,86–3,29	2,76	2,06–3,71	1,02
Artralgia	2,73	2,00–3,74	2,84	2,06–3,92	1,04
Artrite	0,68	0,43–1,07	0,62	0,39–0,99	– 0,47
Edema articular	3,24	2,25–4,66	2,88	1,97–4,22	1,06
<b>Modelo 3</b>					
Febre	1,80	1,00–3,26	1,44	0,78–2,68	0,37
Exantema	1,46	1,12–1,91	1,47	1,11–1,94	0,38
Mialgia	2,47	1,86–3,29	2,78	2,07–3,73	1,02
Artralgia ou artrite	2,87	2,07–3,97	2,87	2,06–4,01	1,03
Edema articular	3,24	2,25–4,66	2,79	1,91–4,08	1,05

OR: Odds ratio bruta e ajustada, IC 95%: intervalo de 95% de confiança,  $\beta$ : beta

## 7 CONCLUSÕES

- Os sintomas mais frequentes no diagnóstico de chikungunya foram febre e artralgia, semelhante os achados de outros estudos.
- A análise proposta nessa pesquisa revelou que o melhor critério de definição clínica para o diagnóstico de chikungunya incluiu presença de febre, exantema, mialgia, artralgia ou artrite e edema articular, com sensibilidade de 74% e especificidade de 51%. Nessa regra, a presença de dois sintomas articulares seria suficiente para o diagnóstico clínico de chikungunya, com menor taxa de falso positivo do que os critérios de definição da OMS (2015), PAHO/CDC (2011), BRASIL (2017) e ECDC (2018).
- Este modelo, aplica-se à fase aguda da doença, e pode ser útil para a detecção precoce dos casos da febre chikungunya nas regiões de circulação simultânea de outros arbovírus de relevância na América Latina, como dengue e zika.
- As limitações desse estudo relacionam-se ao caráter retrospectivo do estudo, à ausência de registros sobre sangramentos e de exames laboratoriais inespecíficos, como contagem de leucócitos e plaquetas, importantes no diagnóstico diferencial de dengue. Além disso, a generalização destes resultados para a cidade do Rio de Janeiro está limitada pelo fato das unidades sentinela terem sido selecionadas por conveniência.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. T.; LEVESON, S. H. Clinical prediction rules. **BMJ**, v. 344, n. jan16 1, p. d8312–d8312, 2012.
- ALI OU ALLA, Sanae; COMBE, Bernard. Arthritis after infection with Chikungunya virus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 3, p. 337–346, 2011.
- ALVARADO, Luisa I. *et al.* Distinguishing patients with laboratory-confirmed chikungunya from dengue and other acute febrile illnesses, Puerto Rico, 2012–2015. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 7, p. e0007562, 2019.
- ARAÚJO, Valdelaine Etelvina Miranda de *et al.* Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. suppl 1, p. 205–216, 2017.
- ARÉVALO, Maria T. *et al.* Vaccination with a chikungunya virus-like particle vaccine exacerbates disease in aged mice. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 4, p. e0007316, 2019.
- BESNARD, M. *et al.* Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin**, v. 19, n. 13, 2014.
- BHATT, Samir *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504–507, 2013.
- BLACKSELL, Stuart D. *et al.* Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: the need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 18, n. 12, p. 2095–2101, 2011.
- BLACKSELL, Stuart D. *et al.* Comparison of seven commercial antigen and antibody enzyme-linked immunosorbent assays for detection of acute dengue infection. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 19, n. 5, p. 804–810, 2012.
- BONIFAY, T. *et al.* Clinical characteristics and predictive score of dengue vs. chikungunya virus infections. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 49, n. 4, p. 250–256, 2019.
- BOSSUYT, Patrick M. *et al.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. **BMJ**, p. h5527, 2015.
- BRAGA, José Ueleres *et al.* Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PloS One**, v. 12, n. 6, p. e0179725, 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,**



**Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. - 2ed.** Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>. Acesso em: 4 jun. 2019.

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 52. V. 51, n.02, p.1-3, 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/20/Boletim-epidemiologico-SVS-02-1-.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2020

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. V. 50, n.04, p.1-3, 2019. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/28/2019-002.pdf>>. Acesso em: 2 nov. 2019

\_\_\_\_\_. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. V. 49, n.02, p.1-3, 2018. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/23/Boletim-2018-001-Dengue.pdf>>. Acesso em: 2 nov. 2019

BUONORA, Sibelle Nogueira *et al.* Accuracy of clinical criteria and an immunochromatographic strip test for dengue diagnosis in a DENV-4 epidemic. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, 2015.

CALABRESE, Leonard H. Emerging viral infections and arthritis: the role of the rheumatologist. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, v. 4, n. 1, p. 2–3, 2008.

CAO-LORMEAU, V. M. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **Lancet (London, England)**, v. 387, n. 10027, p. 1531–1539, 2016.

CARDOSO, Cristiane W. *et al.* Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274–2276, 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (U.S.); NATIONAL CENTER FOR EMERGING AND ZOO NOTIC INFECTIOUS DISEASES (U.S.); PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Preparedness and response for Chikungunya virus introduction in the Americas**, 2011. E-book. Disponível em: <<https://www.iris.paho.org/handle/10665.2/4009>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

CDC. Principles of Epidemiology in Public Health Practice, Third Edition: An Introduction. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)**, 2012. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/SS1978.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2020.

CHEN, Chih-Ho *et al.* Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. **Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi**, v. 51, n.

5, p. 614–620, 2018.

CHEN, Huixin *et al.* A novel DANP-coupled hairpin RT-PCR for rapid detection of Chikungunya virus. **The Journal of molecular diagnostics: JMD**, v. 15, n. 2, p. 227–233, 2013.

CHOPRA, Arvind *et al.* Chikungunya virus aches and pains: An emerging challenge. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 9, p. 2921–2922, 2008.

CHOW, Angela *et al.* Assessing Sensitivity and Specificity of Surveillance Case Definitions for Zika Virus Disease. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, p. 677–679, 2017.

CLETON, Natalie *et al.* Come fly with me: Review of clinically important arboviruses for global travelers. **Journal of Clinical Virology**, v. 55, n. 3, p. 191–203, 2012.

COLLINS, Gary S. *et al.* Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 68, n. 2, p. 112–121, 2015.

DAUMAS, Regina P. *et al.* Clinical and laboratory features that discriminate dengue from other febrile illnesses: a diagnostic accuracy study in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC infectious diseases**, v. 13, p. 77, 2013.

DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; ZUBEN, Andrea Paula Bruno Von. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. 0, 2017.

DUFFY, Mark R. *et al.* Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536–2543, 2009.

DUNCAN, Jacqueline *et al.* Chikungunya: important lessons from the Jamaican experience. **Revista Panamericana De Salud Publica = Pan American Journal of Public Health**, v. 41, p. e60, 2017.

ECDC. Case definition for surveillance of Zika virus infection. **European Centre For Disease Prevention And Control**. Disponível em: <[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/patient-case-management/Pages/case-definition.aspx)>. Acesso em: 27 maio. 2019.

\_\_\_\_\_. EU case definitions. **European Centre For Disease Prevention And Control, 2018**. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>>. Acesso em: 27 maio. 2019.

FAYE, Oumar *et al.* Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. **Virology Journal**, v. 10, n. 1, p. 311, 2013.

FELDSTEIN, Leora R. *et al.* Estimating the cost of illness and burden of disease associated with the 2014–2015 chikungunya outbreak in the U.S. Virgin Islands. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 7, p. e0007563, 2019.

FOX, John; WEISBERG, Sanford. **An R companion to applied regression**. Third edition ed. Los Angeles: SAGE, 2019. *E-book*.

FOY, Brian D. *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880–882, 2011.

GAIBANI, Paolo; LANDINI, Maria Poala; SAMBRI, Vittorio. Diagnostic Methods for CHIKV Based on Serological Tools. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 1426, p. 63–73, 2016.

GOULD, Ernest *et al.* Emerging arboviruses: Why today? **One Health (Amsterdam, Netherlands)**, v. 4, p. 1–13, 2017.

GOUPIL, Brad A.; MORES, Christopher N. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. **The Open Rheumatology Journal**, v. 10, p. 129–140, 2016.

GUZMAN, Maria G. *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S7-16, 2010.

HASSAN, Rashedul *et al.* Chikungunya – an emerging infection in Bangladesh: a case series. **Journal of Medical Case Reports, [S. l.]**, v. 8, n. 1, p. 67, 2014.

HAYES, Edward B. Zika Virus Outside Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347–1350, 2009.

HEANG, Vireak *et al.* Zika Virus Infection, Cambodia, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 349–351, 2012.

HO, Hanley J. *et al.* Diagnostic Accuracy of Parameters for Zika and Dengue Virus Infections, Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 12, p. 2085–2088, 2017.

HOSMER, D.W., HOSMER, T., LE CESSIE, S., LEMESHOW, S. (1997). **A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model. Statistics in Medicine, 16, 965-980. E-book.**

HUITS, Ralph *et al.* Chikungunya virus infection in Aruba: Diagnosis, clinical features and predictors of post-chikungunya chronic polyarthralgia. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0196630, 2018.

HUNSPERGER, Elizabeth A. *et al.* Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p. 436–440, 2009.

JOHNSON, Barbara W.; RUSSELL, Brandy J.; GOODMAN, Christin H. Laboratory Diagnosis of Chikungunya Virus Infections and Commercial Sources for Diagnostic Assays. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. suppl 5, p. S471–S474, 2016.

KIKUTI, Mariana *et al.* Diagnostic performance of commercial IgM and IgG enzyme-

linked immunoassays (ELISAs) for diagnosis of Zika virus infection. **Virology Journal**, v. 15, n. 1, p. 108, 2018.

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

KULARATNE, S. A. M. *et al.* Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. **Postgraduate Medical Journal**, v. 85, n. 1005, p. 342–346, 2009.

KUMAR, Rajesh *et al.* Antibody-based therapeutic interventions: possible strategy to counter chikungunya viral infection. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2020.

LACEN. LABORATÓRIO CENTRAL DE SAÚDE PÚBLICA NOEL NUTELS. **Guia rápido sobre coleta, acondicionamento e transporte de material biológico para exames laboratoriais**. LACEN-RJ, 2019. Disponível em: <<https://www.saude.rj.gov.br/comum/code/MostrarArquivo.php?C=MTUzODk%2C>>. Acesso em: 2 maio. 2019.

LANCIOTTI, Robert S. *et al.* Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 5, p. 764–767, 2007.

LAOPRASOPWATTANA, Kamolwish; LIMPITIKUL, Wannee; GEATER, Alan. Using Clinical Profiles and Complete Blood Counts to Differentiate Causes of Acute Febrile Illness during the 2009-11 Outbreak of Typhoid and Chikungunya in a Dengue Endemic Area. **Journal of Tropical Pediatrics**, 2020.

L'AZOU, Maïna *et al.* Symptomatic Dengue in Children in 10 Asian and Latin American Countries. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 12, p. 1155–1166, 2016.

LIANG, Guodong; GAO, Xiaoyan; GOULD, Ernest A. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. **Emerging Microbes & Infections**, v. 4, n. 3, p. e18, 2015.

METSKY, Hayden C. *et al.* Zika virus evolution and spread in the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 411–415, 2017.

MUSSO, Didier *et al.* Unexpected outbreaks of arbovirus infections: lessons learned from the Pacific and tropical America. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 11, p. e355–e361, 2018.

NG, Lisa F. P. Immunopathology of Chikungunya Virus Infection: Lessons Learned from Patients and Animal Models. **Annual Review of Virology**, v. 4, n. 1, p. 413–427, 2017.

OEHLER, E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin**, v. 19, n. 9, 2014.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Information for Healthcare Providers, Chikungunya Fever**. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/ENG-CHIK-Aide-memoire--clinicians.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2019.

PASSOS, Sonia R. Lambert *et al.* Detection of Zika Virus in April 2013 Patient Samples, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 12, p. 2120–2121, 2017.

PEELING, Rosanna W.; MURTAGH, Maurine; OLLIARO, Piero L. Epidemic preparedness: why is there a need to accelerate the development of diagnostics? **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 5, p. e172–e178, 2019.

PONE, Sheila Moura *et al.* Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 464–471, 2016.

PORTA M, editor. **A dictionary of epidemiology**. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2014.

PRIYAMVADA, Lalita *et al.* Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 28, p. 7852–7857, 2016.

R CORE TEAM (2019). **R: A language and environment for statistical computing**. **R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria**. Disponível em: [<https://www.R-project.org/>](https://www.R-project.org/). Acesso em: 26 set. 2019.

RABE, Ingrid B. *et al.* Interim Guidance for Interpretation of Zika Virus Antibody Test Results. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, n. 21, p. 543–546, 2016.

RODRIGUEZ-MANZANO, Jesus *et al.* Improving Dengue Diagnostics and Management Through Innovative Technology. **Current Infectious Disease Reports**, v. 20, n. 8, 2018.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? **Rheumatology International**, v. 35, n. 12, p. 2091–2094, 2015.

SAENGSAWANG, J. *et al.* Comparison of two commercial real-time PCR assays for detection of dengue virus in patient serum samples. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 10, p. 3781–3783, 2014.

SAHADEO, Nikita *et al.* Molecular Characterisation of Chikungunya Virus Infections in Trinidad and Comparison of Clinical and Laboratory Features with Dengue and Other Acute Febrile Cases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 11, p. e0004199, 2015.

SA-NGAMUANG, Chaitawat *et al.* Accuracy of dengue clinical diagnosis with and without NS1 antigen rapid test: Comparison between human and Bayesian network model decision. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006573, 2018.

SEBASTIAN, Meghna R.; LODHA, Rakesh; KABRA, S. K. Chikungunya infection in

children. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 76, n. 2, p. 185–189, 2009.

SIMMONS, Cameron P. *et al.* Dengue. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 15, p. 1423–1432, 2012.

SIMON, F. *et al.* French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 45, n. 7, p. 243–263, 2015.

SISSOKO, Daouda *et al.* Field evaluation of clinical features during chikungunya outbreak in Mayotte, 2005-2006. **Tropical Medicine & International Health**, 2010.

SOUZA, Thiago Moreno L. *et al.* Emergence of the East-Central-South-African genotype of Chikungunya virus in Brazil and the city of Rio de Janeiro may have occurred years before surveillance detection. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 2760, 2019.

STANAWAY, Jeffrey D. *et al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 712–723, 2016.

VOLK, Sara M. *et al.* Genome-scale phylogenetic analyses of chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. **Journal of Virology**, v. 84, n. 13, p. 6497–6504, 2010.

WILDER-SMITH, Annelies *et al.* Novel tools for the surveillance and control of dengue: findings by the DengueTools research consortium. **Global Health Action**, v. 11, n. 1, p. 1549930, 2018.

WHO (org.). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. New ed. Geneva: TDR: **World Health Organization**, 2009. *E-book*.

\_\_\_\_\_. Suggested outbreak case definition chikungunya, 2015. **World Health Organization**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/outbreak-toolkit/disease-outbreak-toolboxes/chikungunya-outbreak-toolbox>>. Acesso em: 24 abr. 2019.

\_\_\_\_\_. **Neglected Tropical Diseases**. **World Health Organization**. Disponível em: <[http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)>. Acesso em: 20 mar. 2020.

\_\_\_\_\_. Zika virus disease: interim case definition, 12 February 2016. **World Health Organization**. Disponível em: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>. Acesso em: 22 maio. 2019.

YACTAYO, Sergio *et al.* Epidemiology of Chikungunya in the Americas. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. Suppl 5, p. S441–S445, 2016.

YAP, Grace *et al.* Evaluation of Chikungunya Diagnostic Assays: Differences in Sensitivity of Serology Assays in Two Independent Outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 7, p. e753, 2010.

## ANEXO 1 – FICHA DE NOTIFICAÇÃO/INVESTIGAÇÃO SENTINELA DE ARBOVIROSES

SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO SENTINELA DE ARBOVIROSES				Número
<b>Dados Gerais</b>				
1 - Tipo de Notificação *	2 - Agravo/Doença	Código (CID10) *	3 - Data da Notificação	
INDIVIDUAL	SENTINELA DE ARBOVIROSES	A94	_/_/	
4 - UF *	5 - Município de Notificação	Código (IBGE)	6 - Unidade de Saúde (ou fonte notificadora) *	
RJ	RIO DE JANEIRO	330455		
Código	7 - Data dos Primeiros Sintomas *			
	_/_/			
<b>Notificação Individual</b>				
8 - Nome do Paciente *		9 - Data de Nascimento *	10 - (ou) Idade <input type="radio"/> 1- Hora(s) <input type="radio"/> 2- Dia(s) <input type="radio"/> 4- Ano(s)	
		_/_/		
11 - Sexo *	12 - Gestante *	13 - Raça/Cor		
F- Feminino <input type="checkbox"/> M- Masculino <input type="checkbox"/> I- Ignorado	1- 1º Trimestre 2- 2º Trimestre 3- 3º Trimestre 4- Idade Gestacional Ignorada <input type="checkbox"/> 5- Não 6- Não se Aplica 9- Ignorado	1- Branca 2- Preta 3- Amarela 4- Parda 5- Indígena		
14 - Escolaridade 0- Analfabeto 1- 1ª a 4ª Incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2- 4ª Série Completa (antigo primário ou 1º grau) 3- 5ª a 8ª Incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino Fundamental Completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino Médio Incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino Médio Completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação Superior Incompleta 8- Educação Superior Completa 9- Ignorado 10- Não se Aplica				
15 - Número do Cartão SUS	16 - Nome da Mãe	Selecione um Documento de Identificação *		
		1- CPF do Paciente 2- Declaração Nascido Vivo <input type="checkbox"/>		
<b>Dados de Residência</b>				
AP	Unidade de Atenção Primária (unidade responsável pelo paciente de acordo com endereço residência)			
Código do Estabelecimento	Equipe de saúde da família			
Micro Área	Dúvidas sobre onde ser atendido? <a href="#">Clique aqui</a>			
	17 - UF *	18 - Município de Residência	Código	
	-			
19 - Distrito	20 - Bairro	21 - Logradouro (Rua, Av., ...)		
22 - Número	23 - Complemento (Apt, Casa, ...)	24 - Geo Campo 1	25 - Geo Campo 2	
26 - Ponto de Referência	População em situação de rua?		27 - CEP	28 - (DDD) Telefone
	1- Sim 2- Não <input checked="" type="radio"/>		_/_-__	(_) _
29 - Zona *	30 - País (Se reside fora do Brasil) *			
1- Urbana 2- Rural <input checked="" type="radio"/> 3- Periurbana 9- Ignorado	BRASIL			
<b>Sentinela de Arboviroses</b>				
31 - Data da Investigação *	32 - Classificação Final	33 - Critério de Confirmação/Descarte		
_/_/	1- Confirmado <input type="checkbox"/> 2- Descartado	1- Laboratorial 2- Clínico-Epidemiológico		
Local Provável da Fonte de Infecção				
34 - O Caso é Autóctone do Município de Residência?	35 - UF	36 - País	37 - Município	
1- Sim 2- Não 3- Indeterminado <input type="checkbox"/>	-			
38 - Distrito	39 - Bairro	40 - Doença Relacionada ao Trabalho		41 - Evolução do Caso
		1- Sim 2- Não 9- Ignorado <input type="checkbox"/>		1- Cura 2- Óbito Pelo Agravo Notificado 3- Óbito Por Outras Causas 9- Ignorado

## Continuação ficha de notificação/investigação sentinela de arboviroses

42 - Data de Óbito		43 - Data de Encerramento	
<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<b>Informações Complementares e Observações</b>			
Data do Exantema <input type="text"/>			
Observações Adicionais			
<input type="checkbox"/> Exantema	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Artralgia	<input type="checkbox"/> Artrite
<input type="checkbox"/> Linfadenopatia	<input type="checkbox"/> Afta	<input type="checkbox"/> Dor Retroorbital	<input type="checkbox"/> Cefaleia
<input type="checkbox"/> Sinais Neurológicos	<input type="checkbox"/> Parestesia	<input type="checkbox"/> Paresia	<input type="checkbox"/> Plegia
<input type="checkbox"/> Progressivo	<input type="checkbox"/> Ascendente	<input type="checkbox"/> Simetria	<input type="checkbox"/> Interação CTI
			<input type="checkbox"/> Edema Articular
			<input type="checkbox"/> Edema em Membros
			<input type="checkbox"/> Hiperemia Cor
			<input type="checkbox"/> Mialgia
			<input type="checkbox"/> Alt. Pares Cranianos
			<input type="checkbox"/> Alt. Reflexos
			<input type="checkbox"/> Imunoglobulina
			<input type="checkbox"/> Ventilação Mecânica
Data da Coleta <input type="text"/> <b>Hipótese Diagnóstica Inicial</b> <input type="text"/>			
Material de Coleta 1	Resultado Material 1 (PCR SORO)	Positivo 1	Positivo 2
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Material de Coleta 2	Resultado Material 2 (PCR URINA)	Positivo	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Para Casos Negativos em Todos os Exames - 2ª Amostra (Coletar entre 14 e 40 Dias depois da 1ª)</b>			
Data da Coleta <input type="text"/>			
Material de Coleta	Resultado Sorologia	Se Outros	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
<b>Investigador</b>			
Unidade de Saúde			Código da U
<input type="text"/>			<input type="text"/>
SMS SECRETARIA MUNICIPAL DE SAUDE DO RIO DE JANEIRO			
Nome	Função	Assinatura	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
MARCIA SANDRE COELHO COUTINHO		TECNICO	
Vig Sind Arboviroses	Sinan Rio	SVS 31/05/2016	
Salvar Dados    Limpar			
Sair Sem Salvar Notificação			



## ANEXO 2 – FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA

**SINAN**

República Federativa do Brasil      SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
Ministério da Saúde

FICHA DE INVESTIGAÇÃO      **DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA**      Nº

**Caso suspeito de dengue:** pessoa que viva ou tenha viajado nos últimos 14 dias para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha presença de *Ae. aegypti* que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaleia, dor retroorbital, petéquias ou prova do laço positiva e leucopenia.

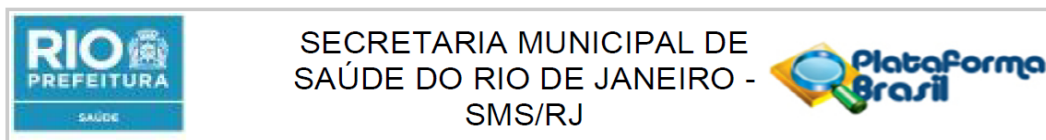
**Caso suspeito de Chikungunya:** febre de início súbito e artralgia ou artrite intensa com início agudo, não explicado por outras condições, que resida ou tenha viajado para áreas endêmicas ou epidêmicas até 14 dias antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com um caso importado confirmado.

<b>Dados Gerais</b>	1 Tipo de Notificação <span style="float: right;">2 - Individual</span>		2 Agravo/doença <b>1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA</b> <input type="checkbox"/>		3 Código (CID10) <b>A 90 A 92</b>		3 Data da Notificação	
	4 UF		5 Município de Notificação		Código (IBGE)			
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)				Código		7 Data dos Primeiros Sintomas	
	8 Nome do Paciente						9 Data de Nascimento	
<b>Notificação Individual</b>	10 (ou) Idade <input type="checkbox"/> 1- Hora <input type="checkbox"/> 2- Dia <input type="checkbox"/> 3- Mês <input type="checkbox"/> 4- Ano		11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino 1 - Ignorado		12 Gestante <input type="checkbox"/> 1-1º Trimestre 2-2º Trimestre 3-3º Trimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9- Ignorado		13 Raça/Cor <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado	
	14 Escolaridade <input type="checkbox"/> 0- Analfabeto 1-1ª a 4ª série incompleta do EF (antigo primário ou 1º grau) 2-4ª série completa do EF (antigo primário ou 1º grau) 3-5ª a 8ª série incompleta do EF (antigo ginásio ou 1º grau) 4- Ensino fundamental completo (antigo ginásio ou 1º grau) 5- Ensino médio incompleto (antigo colegial ou 2º grau) 6- Ensino médio completo (antigo colegial ou 2º grau) 7- Educação superior incompleta 8- Educação superior completa 9- Ignorado 10- Não se aplica							
	15 Número do Cartão SUS				16 Nome da mãe			
	17 UF		18 Município de Residência		Código (IBGE)		19 Distrito	
<b>Dados de Residência</b>	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)		Código			
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)		24 Geo campo 1			
	25 Geo campo 2		26 Ponto de Referência		27 CEP			
	28 (DDD) Telefone		29 Zona 1 - Urbana 2 - Rural <input type="checkbox"/> 3 - Periurbana 9 - Ignorado		30 País (se residente fora do Brasil)			
	<b>Dados clínicos e laboratoriais</b>							
	<b>Dados clínicos</b>	Inv. 31 Data da Investigação		32 Ocupação				
33 Sinais clínicos 1-Sim 2- Não								
<input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaleia <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> Dor nas costas <input type="checkbox"/> Artrite <input type="checkbox"/> Petéquias <input type="checkbox"/> Prova do laço positiva		<input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Exantema <input type="checkbox"/> Náuseas <input type="checkbox"/> Conjuntivite <input type="checkbox"/> Artralgia intensa <input type="checkbox"/> Leucopenia <input type="checkbox"/> Dor retroorbital						
<b>Dados laboratoriais</b>	34 Doenças pré-existentes 1-Sim 2- Não 9-Ignorado							
	<input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Hepatopatias <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial <input type="checkbox"/> Doenças auto-imunes		<input type="checkbox"/> Doenças hematológicas <input type="checkbox"/> Doença renal crônica <input type="checkbox"/> Doença ácido-péptica					
	35 Sorologia (IgM) Chikungunya Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		36 Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		37 Exame PRNT Data da Coleta		38 Resultado S1 <input type="checkbox"/> S2 <input type="checkbox"/> PRNT <input type="checkbox"/> 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não Realizado	
<b>Dados laboratoriais</b>	39 Sorologia (IgM) Dengue Data da Coleta		40 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado		41 Exame NS1 Data da Coleta		42 Resultado 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado	
	43 Isolamento Data da Coleta		44 Resultado 1- Positivo 2- Negativo - Inconclusivo 4- Não Realizado		45 RT-PCR Data da Coleta		46 Resultado 1- Positivo 2- Negativo - Inconclusivo 4- Não Realizado	
	47 Sorotipo 1- DENV 1 2- DENV 2 3- DENV 3 4- DENV 4		48 Histopatologia <input type="checkbox"/> 1- Compatível 2- Incompatível 3- Inconclusivo 4- Não realizado		49 Imunohistoquímica <input type="checkbox"/> 1- Positivo 2- Negativo 3- Inconclusivo 4- Não realizado			

## Continuação da ficha de investigação de dengue e febre de chikungunya

Hospitalização	50 Ocorreu Hospitalização? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado <input type="checkbox"/>	51 Data da Internação	52 UF	53 Município do Hospital	Código (IBGE)
	54 Nome do Hospital	Código	55 (DDD) Telefone		
Conclusão	<b>Local Provável de Infecção (no período de 15 dias)</b>				
	56 O caso é autóctone do município de residência? 1-Sim 2-Não 3-Indeterminado <input type="checkbox"/>	57 UF	58 País		
	59 Município	Código (IBGE)	60 Distrito	61 Bairro	
	62 Classificação 5- Descartado 10- Dengue 11- Dengue com Sinais de Alarme 12- Dengue Grave 13- Chikungunya <input type="checkbox"/>	63 Critério de Confirmação/Descarte 1 - Laboratório 2 - Clínico-Epidemiológico 3-Em investigação <input type="checkbox"/>		64 Apresentação clínica 1- Aguda 2- Crônica <input type="checkbox"/>	
	65 Evolução do Caso <input type="checkbox"/> 1-Cura 2- Óbito pelo agravamento 3- Óbito por outras causas 4-Óbito em investigação 9-Ignorado	66 Data do Óbito	67 Data do Encerramento		
<b>Preencher os sinais clínicos para Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave</b>					
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	68 Dengue com sinais de alarme <input type="checkbox"/> 1-Sim 2- Não 9-Ignorado		<input type="checkbox"/> Vômitos persistentes	<input type="checkbox"/> Aumento progressivo do hematócrito	69 Data de início dos sinais de alarme:
	<input type="checkbox"/> Hipotensão postural e/ou lipotímia	<input type="checkbox"/> Dor abdominal intensa e contínua	<input type="checkbox"/> Hepatomegalia >= 2cm		
	<input type="checkbox"/> Queda abrupta de plaquetas	<input type="checkbox"/> Letargia ou irritabilidade	<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos	<input type="checkbox"/> Sangramento de mucosa/outras hemorragias	
Dados Clínicos - Dengue com Sinais de Alarme e Dengue Grave	70 Dengue grave 1-Sim 2- Não 9-Ignorado		Sangramento grave:		
	Extravasamento grave de plasma:		<input type="checkbox"/> Hematêmese	<input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa	
	<input type="checkbox"/> Pulso débil ou indetectável	<input type="checkbox"/> Taquicardia	<input type="checkbox"/> Melena	<input type="checkbox"/> Sangramento do SNC	
	<input type="checkbox"/> PA convergente <= 20 mmHg	<input type="checkbox"/> Extremidades frias	Comprometimento grave de órgãos:		
<input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar	<input type="checkbox"/> Hipotensão arterial em fase tardia	<input type="checkbox"/> AST/ALT > 1.000	<input type="checkbox"/> Miocardite	<input type="checkbox"/> Alteração da consciência	
<input type="checkbox"/> Acúmulo de líquidos com insuficiência respiratória	<input type="checkbox"/> Outros órgãos, especificar: _____				
71 Data de início dos sinais de gravidade:					
<b>Informações complementares e observações</b>					
<b>Observações Adicionais</b>					
Investigador	Município/Unidade de Saúde			Cód. da Unid. de Saúde	
	Nome	Função	Assinatura		

## ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTÂNCIADO DO CEP DA 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:** AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DEFINIÇÃO DE ARBOVIROSES EM PACIENTES ATENDIDOS PELA VIGILÂNCIA SENTINELA, RIO DE JANEIRO, 2016 A 2018.

**Pesquisador:** RAQUEL PEREIRA BATISTA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 16646719.6.3001.5279

**Instituição Proponente:** RIO DE JANEIRO SEC MUNICIPAL DE SAUDE

**Patrocinador Principal:** FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.593.313

#### Apresentação do Projeto:

É um projeto a ser desenvolvido pela pesquisadora Raquel Pereira com cunho diagnóstico, com base em dados secundários de uma coorte retrospectiva de pacientes atendidos pela rotina das unidades sentinelas para arboviroses da zona oeste da cidade do Rio de Janeiro, de 2016 a dezembro de 2018.

PZika e chikungunya são arboviroses com potencial de letalidade e cronificação. Para efeito de vigilância epidemiológica, a maioria dos casos são notificados com base no diagnóstico clínico-epidemiológico, estando o diagnóstico laboratorial restrito aos casos graves e para crianças, idosos e gestantes. O diagnóstico diferencial é importante para a detecção precoce e manejo clínico adequado, além de propiciar estimativas mais precisas de propagação da doença. Muitos estudos avaliaram a acurácia de regras de predição clínica para dengue, entretanto, os estudos para zika e chikungunya ainda são escassos, particularmente no Brasil. em 2016, foi implantado o Sistema de vigilância sentinela de arboviroses na cidade do Rio de Janeiro. O objetivo da pesquisa é validar os critérios de definição clínica de chikungunya e zika, propostos por organismos nacionais e internacionais, para os pacientes atendidos pelo Sistema de Vigilância Sentinela do município do Rio de Janeiro, 2016 a 2018. Trata-se de estudo diagnóstico, retrospectivo, com base na coorte de pacientes atendidos no sistema de vigilância sentinela da cidade do Rio de Janeiro. Serão incluídos todos os pacientes atendidos entre 2016-2018 (n=3516) que tenham

**Endereço:** Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

**Bairro:** Centro

**CEP:** 20.031-040

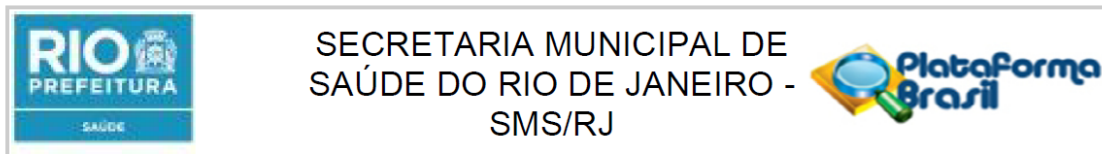
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2215-1485

**E-mail:** cepsmsrj@yahoo.com.br

## Continuação do Parecer: 3.593.313



Continuação do Parecer: 3.593.313

informações clínicas e laboratoriais completas. A infecção por zika e chikungunya será definida pela positividade no RT-PCR para estes antígenos. Os casos negativos serão os descartados para estas duas arboviroses, com resultado positivo ou negativo para dengue. Inicialmente, serão avaliadas a frequência das variáveis sociodemográficas e clínicas, segundo a infecção por arbovírus (zika ou chikungunya). Diferença nas proporções serão avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Posteriormente, serão avaliados os critérios de definição clínica adotados nas diretrizes dos organismos nacionais e internacionais (MS BRASIL, OMS, PAHO e CDC)

### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Validar os critérios de definição clínica de chikungunya e zika, propostos por organismos nacionais e internacionais, para os pacientes atendidos pelo Sistema de Vigilância Sentinela do município do Rio de Janeiro, 2016 a 2018.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil clínico e sociodemográfico da amostra- Analisar a acurácia diagnóstica dos critérios de definição de chikungunya e zika propostos por organismos nacionais e internacionais.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos são mínimos e restritos à quebra do sigilo dos participantes, uma vez que o estudo não interferiu na rotina de atendimento dos participantes e na autonomia dos profissionais de saúde para o diagnóstico e tratamento dos casos. Entretanto, para assegurar o sigilo, as análises de dados serão feitas sem a identificação dos participantes. Todos os envolvidos na análise de dados assinarão um termo de compromisso de responsabilidade sobre o uso de dados (TCUD). O computador que armazenará os dados e fará as análises será de uso pessoal da pesquisadora e protegido por senha.

Benefícios:

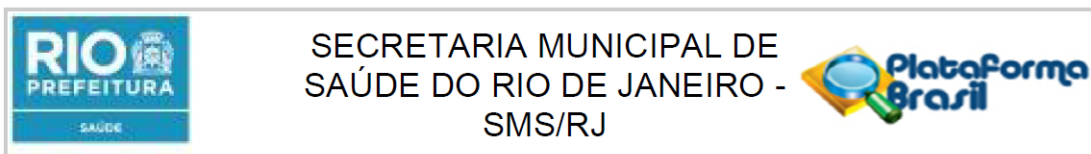
Quanto aos benefícios, espera-se que esta pesquisa possa contribuir na formulação de um critério de definição clínica para o diagnóstico diferencial de arboviroses com maior acurácia e, desta forma, agilizar o diagnóstico, contribuindo para a vigilância epidemiológica de casos humanos de arboviroses.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética e as pendências emitidas no parecer anterior foram atendidas.

**Endereço:** Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar  
**Bairro:** Centro **CEP:** 20.031-040  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2215-1485 **E-mail:** cepsmsrj@yahoo.com.br

## Continuação do Parecer: 3.593.313



Continuação do Parecer: 3.593.313

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para análise deste projeto foram apresentados os seguintes documentos na Plataforma Brasil

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos
- 2) Projeto de Pesquisa
- 3) Orçamento e fontes de financiamento
- 4) Declaração negativa de custos
- 5) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- 6) Cronograma
- 7) Anuência da Instituição cenário
- 8) Currículos dos pesquisadores
- 9) Instrumentos de coleta de dados

### Recomendações:

Não há pendências.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise do projeto e da documentação enviada, considera-se projeto aprovado.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Sr.(a) Pesquisador(a),

Atentamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP/SMS-RJ como emenda. Deve-se aguardar o parecer favorável do CEP/SMS-RJ antes de efetuar a modificação. Atentar para a necessidade de atualização do cronograma da pesquisa.

Caso ocorra alguma alteração no financiamento do projeto ora apresentado (alteração de patrocinador, modificação no orçamento ou copatrocínio), o pesquisador tem a responsabilidade de submeter uma emenda ao CEP/SMS-RJ solicitando as alterações necessárias. A nova Folha de Rosto a ser gerada deverá ser assinada nos campos pertinentes e entregue a via original no CEP/SMS-RJ.

O CEP/SMS-RJ deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do pesquisador

**Endereço:** Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

**Bairro:** Centro

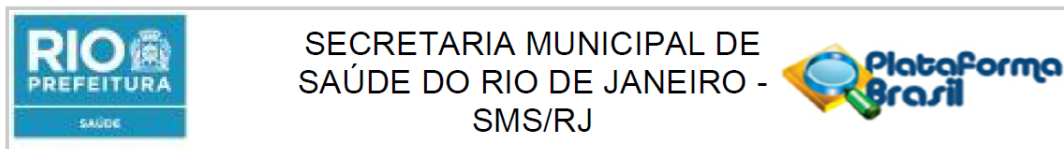
**CEP:** 20.031-040

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2215-1485

**E-mail:** cepsmsrj@yahoo.com.br

**Continuação do parecer: 3.593.313**

Continuação do Parecer: 3.593.313

assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas a este CEP/SMS-RJ, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Acrescentamos que o participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (item IV.3 .d., da Resolução CNS/MS Nº 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (item IV.5.d., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Ressaltamos que o pesquisador responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

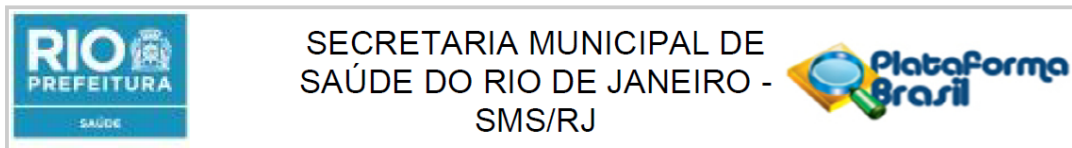
Caso haja interrupção do projeto ou não publicação dos resultados, solicitamos justificar fundamentalmente ao CEP/SMS-RJ.

Este parecer possui validade de 12 meses a contar da data de sua aprovação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1400098.pdf	11/09/2019 21:16:21		Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	11/09/2019 21:06:45	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RPB.doc	11/09/2019 21:02:34	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PP_RPB_09_09_19.docx	08/09/2019 20:22:05	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Cronograma	Cronograma_AJUSTE.docx	08/09/2019 18:58:18	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	CURRICULO_RAQUELBATISTA.pdf	08/09/2019 18:56:19	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	CURRICULO_YARAHHR.pdf	08/09/2019 18:51:29	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito

**Endereço:** Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar**Bairro:** Centro**CEP:** 20.031-040**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2215-1485**E-mail:** cepsmsrj@yahoo.com.br

**Continuação do Parecer: 3.593.313**

Continuação do Parecer: 3.593.313

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Setembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Salesia Felipe de Oliveira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Evaristo da Veiga, 16, 4º andar

**Bairro:** Centro

**CEP:** 20.031-040

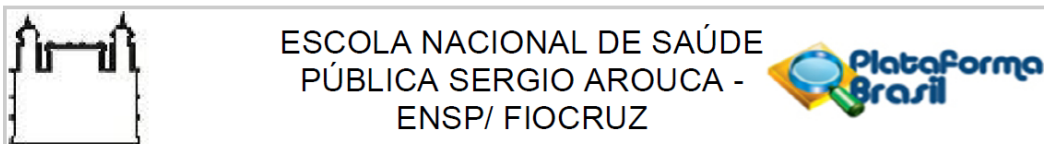
**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2215-1485

**E-mail:** cepsmsrj@yahoo.com.br

## ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP – ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA – ENSP/FIOCRUZ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS CLÍNICOS DE DEFINIÇÃO DE ARBOVIROSES EM PACIENTES ATENDIDOS PELA VIGILÂNCIA SENTINELA, RIO DE JANEIRO, 2016 A 2018.

**Pesquisador:** RAQUEL PEREIRA BATISTA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 16646719.6.0000.5240

**Instituição Proponente:** FUNDACAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUND COORD DE APERFEICOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.461.014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto do curso de mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública, intitulado “Avaliação dos critérios clínicos de definição de Zika e Chikungunya em pacientes atendidos pela Vigilância Sentinela, Rio de Janeiro, 2016 a 2018”, e proposto por Raquel Pereira Batista, sob orientação de Yara Hahr Marques Hökerberg. Projeto qualificado em 17 de junho de 2019. A autora refere financiamento pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, orçado em R\$1.380,00 apresentado no PB-Informações Básicas do Projeto.

Resumo do Projeto: "Zika e chikungunya são arboviroses com potencial de letalidade e cronificação. Para efeito de vigilância epidemiológica, a maioria dos casos são notificados com base no diagnóstico clínico-epidemiológico, estando o diagnóstico laboratorial restrito aos casos graves e para crianças, idosos e gestantes. O diagnóstico diferencial é importante para a detecção precoce e manejo clínico adequado, além de propiciar estimativas mais precisas de propagação da doença. Muitos estudos avaliaram a acurácia de regras de predição clínica para dengue, entretanto, os estudos para zika e chikungunya ainda são escassos, particularmente no Brasil. em 2016, foi implantado o Sistema de vigilância sentinela de arboviroses na cidade do Rio de Janeiro. O objetivo da pesquisa é validar os critérios de definição clínica de chikungunya e zika, propostos por organismos nacionais e internacionais, para os pacientes atendidos pelo Sistema de Vigilância

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.041-210

**UF:** RJ

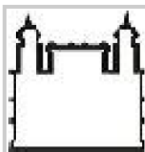
**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2598-2863

**Fax:** (21)2598-2863

**E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



**Continuação do parecer: 3.461.014**

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ

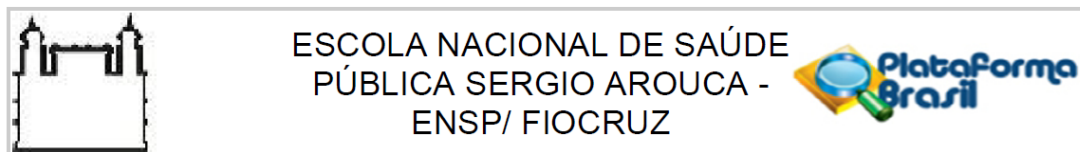


Continuação do Parecer: 3.461.014

Sentinela do município do Rio de Janeiro, 2016 a 2018. Trata-se de estudo diagnóstico, retrospectivo, com base na coorte de pacientes atendidos no sistema de vigilância sentinela da cidade do Rio de Janeiro. Serão incluídos todos os pacientes atendidos entre 2016-2018 (n=3516) que tenham informações clínicas e laboratoriais completas. A infecção por zika e chikungunya será definida pela positividade no RT-PCR para estes antígenos. Os casos negativos serão os descartados para estas duas arboviroses, com resultado positivo ou negativo para dengue. Inicialmente, serão avaliadas a frequência das variáveis sociodemográficas e clínicas, segundo a infecção por arbovírus (zika ou chikungunya). Diferença nas proporções serão avaliadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Posteriormente, serão avaliados os critérios de definição clínica adotados nas diretrizes dos organismos nacionais e internacionais (MS BRASIL, OMS, PAHO e CDC)."

Desenho Metodológico: "Trata-se de um estudo diagnóstico, com base em dados secundários de uma coorte retrospectiva de pacientes atendidos pela rotina das unidades sentinelas para arboviroses da cidade do Rio de Janeiro, de janeiro de 2016 a dezembro de 2018. LOCAL DA PESQUISA: o estudo será desenvolvido no município do Rio de Janeiro (MRJ), capital do estado do Rio de Janeiro (ERJ), localizado na região sudeste do Brasil. O MRJ tem uma população estimada em mais de 6 milhões de habitantes, com área territorial de 1200,3 km<sup>2</sup> (IBGE, 2010). A cidade está localizada a latitude 22°54'13" Sul, e longitude 43° 12'35" Oeste, estando a 20 metros de altitude. O clima é tropical (quente e úmido), com temperatura variando entre 20°C a 27°C. O município é dividido em organizada em 33 regiões administrativas e 160 bairros. Para fins de planejamento em saúde, está inserido na Região Metropolitana de Saúde I do ERJ, dividido em 10 Áreas Programáticas de Saúde (A.P.), com diferentes características territoriais, físicas, demográficas e de infraestrutura. Para efeito do presente estudo, serão avaliados os casos atendidos nas unidades de vigilância sentinela da cidade do Rio de Janeiro. Recrutamento: Entre os anos de 2016 a 2018, os pacientes eram recrutados pela equipe de enfermeiros e médicos da rotina de atendimento das unidades de saúde selecionadas, treinada por enfermeiro sentinela para a padronização do atendimento clínico e captação dos casos suspeitos de arboviroses. Os enfermeiros da vigilância sentinela lotados nas unidades foram selecionados para esta função pela superintendência de vigilância em saúde, com especialização em saúde pública e vigilância em saúde. Na unidade de saúde, quando a equipe de assistência identificava um caso suspeito de arbovirose, o mesmo era encaminhado para coleta de material biológico (sangue e urina) para confirmação de dengue, zika e chikungunya. Estes casos suspeitos eram informados ao enfermeiro sentinela da unidade de

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do parecer: 3.461.014**

Continuação do Parecer: 3.461.014

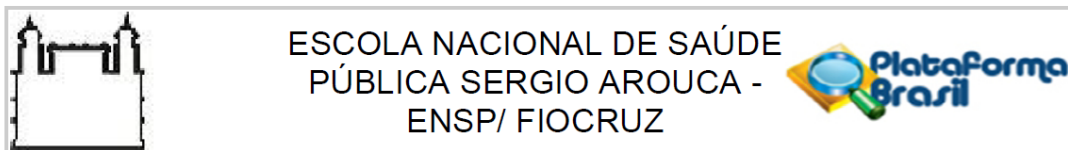
saúde, que notificava eletronicamente o caso à SMSDC/RJ por meio da ficha de notificação/investigação sentinela para arboviroses do SINAN- RIO (ANEXO 1). Este mesmo profissional era responsável pela investigação e encerramento do caso no SINAN-RIO com o apoio da superintendência. Após o atendimento clínico dos casos elegíveis, foram coletadas amostras biológicas (sangue e urina) para confirmação laboratorial de zika, chikungunya e dengue. Os frascos foram identificados com data, nome completo e número de SINAN-RIO. Nas unidades, as amostras foram centrifugadas e armazenadas a temperatura de 2 a 8°C e, posteriormente encaminhadas ao laboratório do Instituto Nacional de Infectologia (INI-FIOCRUZ) ou Laboratório Central Noel Nutels (LACEN-RJ), no prazo máximo de 24 horas, acondicionadas em caixas térmicas, seguindo as normas técnicas de encaminhamento de material biológico (LACEN, 2019). INSTRUMENTOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO: a) Sociodemográficas: sexo (masculino ou feminino); idade (anos);

escolaridade (analfabeto, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo, ensino médio incompleto, ensino médio completo, educação superior incompleta e educação superior completa); raça/cor (branca, preta, parda, amarela e indígena); zona (urbana, periurbana e rural) b) Clínico-epidemiológicas: gestante (sim ou não), autóctone do município de residência (sim, não e indeterminado); hipótese diagnóstica diagnóstica (zika ou chikungunya); data dos primeiros sintomas c) Preditores clínicos: presença de febre (>38°C), exantema, cefaleia, dor retroorbital, mialgia, artralgia, prostração, conjuntivite, edema de membros d) Testes de referência: data da coleta da amostra biológica; tipo de amostra (sangue ou urina); RT-PCR soro e urina (positivo ou negativo)."

Hipótese de pesquisa: "Pretende-se identificar o melhor critério de definição clínica para caso suspeito de zika e chikungunya para uso na vigilância epidemiológica, em comparação ao diagnóstico laboratorial específico. A primeira hipótese é que o critério de definição clínica da Organização Mundial de Saúde (OMS), semelhante ao do Brasil, tenha maior sensibilidade do que os demais critérios governamentais (Organização Panamericana de Saúde e Center for Diseases Control). A segunda hipótese é que regras derivadas (ou validadas) em amostras de pacientes com suspeita de arboviroses obtidas na revisão/atualização bibliográfica possam ter melhor desempenho do que as propostas por organismos governamentais nacionais ou internacionais."

Tamanho Amostral: 3.516 indivíduos

<b>Endereço:</b> Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo	
<b>Bairro:</b> Manguinhos	<b>CEP:</b> 21.041-210
<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO
<b>Telefone:</b> (21)2598-2863	<b>Fax:</b> (21)2598-2863 <b>E-mail:</b> cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do parecer: 3.461.014**

Continuação do Parecer: 3.461.014

**Crítérios de Inclusão:** "Serão incluídos todos os casos notificados e investigados nas unidades de vigilância sentinela do município do Rio de Janeiro, de 01 de janeiro de 2016 a 31 de dezembro de 2018, submetidos a sorologias e teste molecular usando Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa (RTPCR), no sangue ou urina, com data de coleta do 1º (primeiro) até o 5º (quinto) dia do início do aparecimento dos primeiros sintomas, com informações clínicas completas."

**Crítérios de Exclusão:** "Ausência de resultados do teste molecular usando Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa (RT-PCR); Ausência de hipótese diagnóstica médica nas bases de dados; falta de informação clínica nas bases de dados."

**Cronograma:** presente no PB – Informações Básicas do Projeto e em documento anexo.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

"Validar os critérios de definição clínica de chikungunya e zika, propostos por organismos nacionais e internacionais, para os pacientes atendidos pelo Sistema de Vigilância Sentinela do município do Rio de Janeiro, 2016 a 2018."

**Objetivos Secundários:**

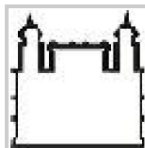
"- Descrever o perfil clínico e sociodemográfico da amostra;  
- Analisar a acurácia diagnóstica dos critérios de definição de chikungunya e zika propostos por organismos nacionais e internacionais."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Quanto aos riscos, a autora refere que "Os riscos são mínimos e restritos à quebra do sigilo dos participantes, uma vez que o estudo não interferiu na rotina de atendimento dos participantes e na autonomia dos profissionais de saúde para o diagnóstico e tratamento dos casos. Entretanto, para assegurar o sigilo, as análises de dados serão feitas sem a identificação dos participantes. Todos os envolvidos na análise de dados assinarão um termo de compromisso de responsabilidade sobre o uso de dados (TCUD). O computador que armazenará os dados e fará as análises será de uso pessoal da pesquisadora e protegido por senha."

Sobre os benefícios, a proponente indica que "Quanto aos benefícios, espera-se que esta pesquisa possa contribuir na formulação de um critério de definição clínica para o diagnóstico diferencial de

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do Parecer: 3.461.014**

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.461.014

deverá aguardar a emissão do parecer de aprovação do mesmo para que possa ser iniciado no referido campo de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A proponente refere na Plataforma Brasil financiamento pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, e orçamento do projeto no valor de R\$1.380,00. Caso a autora esteja se referindo a bolsa de estudo concedida pela CAPES, o CEP/ENSP esclarece que bolsas de estudo não configuram financiamento de pesquisa, sendo o projeto em tela de financiamento próprio.

**ATENÇÃO:**

(A)\*\*\*CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETTER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.

(B)\*\*\*CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.\*\*\*

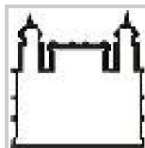
(C)\*\*\*PARA CASOS DE ATENDIMENTO SIMULTÂNEO DAS EXIGÊNCIAS (A) E (B), ENCAMINHAR SOMENTE A EMENDA.

\*\*\*\*\*

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1\* Em atendimento as Resoluções CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do parecer: 3.461.014**

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.461.014

deverá aguardar a emissão do parecer de aprovação do mesmo para que possa ser iniciado no referido campo de pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A proponente refere na Plataforma Brasil financiamento pela Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, e orçamento do projeto no valor de R\$1.380,00. Caso a autora esteja se referindo a bolsa de estudo concedida pela CAPES, o CEP/ENSP esclarece que bolsas de estudo não configuram financiamento de pesquisa, sendo o projeto em tela de financiamento próprio.

**ATENÇÃO:**

(A)\*\*\*CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETTER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.

(B)\*\*\*CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.\*\*\*

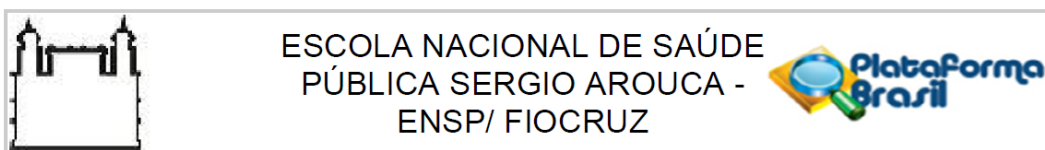
(C)\*\*\*PARA CASOS DE ATENDIMENTO SIMULTÂNEO DAS EXIGÊNCIAS (A) E (B), ENCAMINHAR SOMENTE A EMENDA.

\*\*\*\*\*

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1\* Em atendimento as Resoluções CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do parecer: 3.461.014**

Continuação do Parecer: 3.461.014

Justificativa de Ausência	Justificativa_ausenciaTCLE.pdf	26/06/2019 15:57:02	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_AnuenciaSMSRJ.pdf	26/06/2019 15:55:27	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Raquel.pdf	26/06/2019 15:52:32	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	26/06/2019 15:49:57	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	FolhadeRostoRaquelBatista.pdf	18/07/2019 15:59:18	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

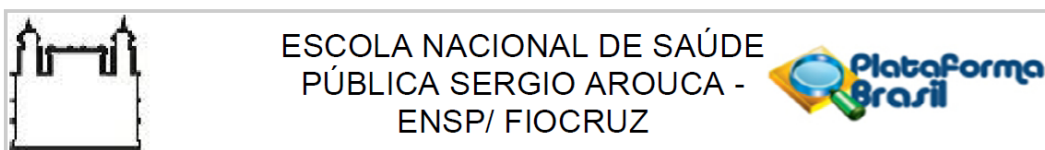
Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Jennifer Braathen Salgueiro**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br

**Continuação do parecer: 3.461.014**

Continuação do Parecer: 3.461.014

Justificativa de Ausência	Justificativa_ausenciaTCLE.pdf	26/06/2019 15:57:02	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_AnuenciaSMSRJ.pdf	26/06/2019 15:55:27	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TCUD_Raquel.pdf	26/06/2019 15:52:32	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	26/06/2019 15:49:57	RAQUEL PEREIRA BATISTA	Aceito
Outros	FolhadeRostoRaquelBatista.pdf	18/07/2019 15:59:18	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Jennifer Braathen Salgueiro**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br