



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

KEILLA MARIA PAZ E SILVA

**INFECÇÕES POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA EM MULHERES E
OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS EM RECÉM-NASCIDOS: UMA
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA EM PERNAMBUCO**

Recife
2019

KEILLA MARIA PAZ E SILVA

**INFECÇÕES POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA EM MULHERES E
OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS EM RECÉM-NASCIDOS: UMA
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA EM PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatologia Keizo-Asami – LIKA da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador: Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo-Junior

Recife

2019

Catálogo na fonte
Elaine C Barroso (CRB4/1728)

Silva, Keilla Maria Paz e

Infecções por dengue, Zika e chikungunya em mulheres e ocorrência
de anomalias congênitas em recém-nascidos: uma análise
epidemiológica em Pernambuco
/ Keilla Maria Paz e Silva- 2019.

96 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Mario Ribeiro de Melo-Junior

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro
de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à
Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências e anexos

1. Arboviroses 2. Anomalias congênitas 3. Epidemiologia I. Melo-
Junior, Mario Ribeiro de (orient.) II. Título

579.2562

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-172

KEILLA MARIA PAZ E SILVA

**INFECÇÕES POR DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA EM MULHERES E
OCORRÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS EM RECÉM-NASCIDOS: UMA
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA EM PERNAMBUCO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami – LIKA da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, como requisito para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: 28/02/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo-Junior (Orientador)
Departamento de Patologia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Fabrício Oliveira Souto (Membro interno)
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
Universidade Federal de Pernambuco – Campus Agreste

Prof. Dr. Nicodemos Teles Pontes Filho (Membro interno)
Departamento de Patologia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto (Membro externo)
Departamento de Medicina Tropical
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Rosa Valéria da Silva Amorim (Membro externo)
Departamento de Histologia e Embriologia
Universidade Federal de Pernambuco

Esta tese é dedicada ao meu esposo Dácio Vieira e ao meu filho Dario Pontes para que no futuro possam entender o porquê de alguns momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter dado todas as condições para que eu chegasse até este momento, fortalecendo e orientando meus passos para concluir esta jornada.

Ao meu filho, Dario Pontes, que mesmo sem saber se expressar, me incentiva todos os dias a concluir este trabalho.

Ao meu marido e amigo Dácio Vieira pelo suporte, incentivo e paciência. Por compreender minha ausência devido à importância deste título para mim e tornar meus dias mais felizes e leves.

Aos meus pais Maria do Carmo e Clemente (*in memoriam*) por acreditarem e tornarem possível uma educação de qualidade além de formarem meu caráter com o exemplo que eles transmitem.

Aos meus sogros, Suzanilda e Adilson por toda a dedicação para com meu filho nas horas que não podia estar com ele.

À minha grande amiga e mãe Flávia Regina pela dedicação e suporte em todas as etapas deste trabalho. Seu auxílio foi de extrema importância para realização deste trabalho, além da experiência e conhecimento transmitidos.

À minha irmã Kelly Paz e aos amigos que fiz durante estes anos, por trazerem leveza e alegrias nesta caminhada: Robson Arruda, Sarah Rafael, Nathalya Vila Nova, Liciane Alencar, Leonardo Aquino, Thassyany Paiva, Hellen Rayanna, Mayra Silva, Valdete Oliveira, vocês fazem parte desta conquista pelas parcerias e desabafos compartilhados.

À Tiago Arruda “primo”, responsável por me incentivar em todas as etapas deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Mario Ribeiro pelo investimento, dedicação, disponibilidade, pelas palavras de motivação e suporte em todas as etapas de construção desse trabalho e por confiar que seria possível executar o projeto mesmo com tantas intercorrências ao longo desses anos. Minha eterna gratidão!

Ao Prof. Luiz de Carvalho e a Profa. Ana Porto pela atenção dispensada, pelo incentivo e atendimento pessoal que dá aos alunos do PPGBAS. A todos os professores do PPGBAS que contribuíram para minha formação. Ao secretário Fábio que gentilmente sempre me prestou assistência.

A todos que torceram pela minha vitória, muito obrigada!

RESUMO

As doenças causadas por arbovírus geralmente ocorrem de maneira epidêmica e são semelhantes em sua expressão clínica. Eles constituem uma síndrome que pode ser febril ou exantemática (por exemplo, dengue [DENV] e chikungunya [CHIKV] e Zika [ZIKV]) e ainda possuem uma potencial associação com a transmissão materno-fetal, gerando complicações fetais e neonatais. Esse trabalho objetivou avaliar o perfil epidemiológico de mulheres notificadas para DENV, CHIKV e ZIKV, bem como a ocorrência de anomalias congênitas no estado de Pernambuco entre 2015 e 2018, através dos sistemas de vigilância disponíveis. A consulta ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) resultou em 5.851 casos confirmados para os três arbovírus em mulheres, incluindo 1.190 para DENV e 1.484 para CHIKV em gestantes, além de 3.177 para ZIKV sem informações sobre o período gestacional. Nas infecções por DENV e CHIKV a faixa etária mais prevalente foi entre 20-29 anos (49,4% e 49,6%, respectivamente), contrastando com ZIKV cuja prevalência foi maior nas mulheres acima de 40 anos (36,4%). Como local de residência, a Região Metropolitana do Recife (RMR) abrangeu o maior número de casos confirmados. Não houve diferença estatisticamente significativa nas notificações para DENV e CHIKV em gestantes comparando com o período gestacional. Dados sobre escolaridade estavam incompletos. A consulta ao Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia) resultou em 454 casos confirmados de microcefalia. O maior percentual de casos de microcefalia (270, 59,5%) ocorreu no ano de 2015 e (404, 95,7%) foram detectados no terceiro trimestre gestacional. A consulta ao Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) resultou em 401.593 nascidos vivos, sendo que 1,1% possuíam algum tipo de anomalia congênita. As mais prevalentes foram no sistema osteoarticular (37,1%), nervoso (25%) e genital (10,5%). Observamos uma associação de anomalias congênitas com nascidos vivos prematuros (OR = 2,31; IC95% 2,16–2,48); idade materna superior a 40 anos (OR = 2,91; IC95% 2,51–3,37), gestações de gêmeos (OR = 1,61; IC95% 1,36–1,92), mulheres de etnia/cor preta (OR = 1,38; IC95% 1,22–1,57) e recém-nascidos do sexo feminino (OR = 0,80; IC95% 0,75–0,85). Quanto à completude das variáveis, houve uma baixa porcentagem de dados deixados em branco ou ignorados. Dada a importância de possíveis complicações

causadas por arbovírus durante o período gestacional, sinalizamos a necessidade de fortalecer os sistemas de vigilância em saúde e sua capacidade de responder prontamente a novos surtos de agentes infecciosos emergentes.

Palavras-chave: Arboviroses. Anomalias congênitas. Gestantes. Epidemiologia. Vigilância em saúde pública.

ABSTRACT

Diseases caused by arboviruses usually occur in an epidemic manner and are similar in their clinical expression. They constitute a syndrome that may be febrile or exanthematic (eg dengue [DENV] and chikungunya [CHIKV] and Zika [ZIKV]) and still have a potential association with maternal-fetal transmission, generating fetal and neonatal complications. This study aimed to evaluate the epidemiological profile of women reported for DENV, CHIKV and ZIKV, as well as the occurrence of congenital anomalies in the state of Pernambuco between 2015 and 2018, through the available surveillance systems. The consultation to the SINAN resulted in 5,851 confirmed cases for the three arboviruses in women, including 1,190 for DENV and 1,484 for CHIKV in pregnant women, and 3,177 for ZIKV without information on the gestational period. In DENV and CHIKV infections, the most prevalent age group was between 20-29 years (49.4% and 49.6%, respectively), in contrast to ZIKV, whose prevalence was higher in women over 40 years (36.4%). As a place of residence, the Metropolitan Region of Recife (RMR) covered the largest number of confirmed cases. There was no statistically significant difference in the reports for DENV and CHIKV in pregnant women comparing with the gestational period. Data on schooling were incomplete. Consultation with the Registry of Events in Public Health (RESP-Microcephaly) resulted in 454 confirmed cases of microcephaly. The highest percentage of cases of microcephaly (270, 59.5%) occurred in 2015 and (404, 95.7%) were detected in the third gestational trimester. The consultation to the Information System on Live Births (SINASC) resulted in 401,593 live births, with 1.1% having some type of congenital anomaly. The most prevalent were osteoarticular (37.1%), nervous (25%) and genital (10.5%). We observed an association of congenital anomalies with preterm births (OR = 2.31, 95% CI 2.16-2.48); (OR = 2.91, 95% CI 2.51-3.37), twin pregnancies (OR = 1.61, 95% CI 1.36-1.92), ethnicity / color women (OR = 1.38, 95% CI 1.22-1.57) and female newborns (OR = 0.80, 95% CI 0.75-0.85). As for the completeness of the variables, there was a low percentage of data left blank or ignored. Given the importance of possible complications caused by arboviruses during the gestational period, we signal the need to strengthen health surveillance systems and their ability to respond promptly to new outbreaks of emerging infectious agents.

Keywords: Arboviruses. Congenital anomalies. Pregnant women. Epidemiology. Public health surveillance.

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

Figura 1 – Epidemiologia do vírus Zika.	25
Figura 2 – O ciclo de vida do vírus Zika entre o mosquito <i>Aedes</i> e o hospedeiro humano.	27
Figura 3 – Representação esquemática da transmissão sexual do vírus Zika e os 7 elementos chave.	28
Figura 4 – Manifestações clínicas e consequências da infecção pelo vírus Zika. Ilustração esquemática dos efeitos descritos em adultos e fetos/recém-nascidos após a infecção	31
Figura 5 – Distribuição de linhagens CHIKV que estão associadas a surtos recentes em todo o mundo antes e depois do ano 2000.	35
Figura 6 – Ciclo de vida do vírus chikungunya na África.	36
Figura 7 – Sintomas da fase aguda da infecção por chikungunya.	38
Figura 8 – Aplicabilidade de diferentes métodos diagnósticos no curso da infecção pelo vírus chikungunya.....	39

Artigo 1

Figure 1 – Number of notifications in the state of Pernambuco for cases of microcephaly, DENV, CHIKV and ZIKV between the years 2015 and 2018.	59
--	----

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Table 1 – Cases confirmed of arboviruses in women in the state of Pernambuco according to some of their sociodemographic characteristics.	59
Table 2 – Diagnostic confirmation criterion of arboviruses in women.	60
Table 3 – Confirmed cases of DENV and CHIKV infection in pregnant women according to the gestational period.....	60
Table 4 – Signs and symptoms of DENV and CHIKV infected patients.	61
Table 5 – Cases confirmed of microcephaly in the state of Pernambuco according to some of their sociodemographic characteristics.....	62
Table 6 – Diagnostic confirmation criterion of microcephaly.	62
Table 7 – Confirmed cases of microcephaly according to the gestational period.....	63

Artigo 2

Tabela 1 – Indicadores de saúde no estado de Pernambuco no período de 2015-2018.	66
Tabela 2 – Tipos de anomalias em recém-nascidos no período de 2015 a 2018, Pernambuco.	67
Tabela 3 – Fatores associados com anomalias congênitas no período de 2015 a 2018.	67
Tabela 4 – Completude das variáveis do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus chikungunya
DC	Dengue Clássico
DEET	N, N-dietil-3-metilbenzamida
DENV	Vírus dengue
DG	Dengue Grave
DSA	Dengue com Sinais de Alarme
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FHD	Febre Hemorrágica do Dengue
IG	Imunoglobulina
IR3535	Éster etílico do ácido 3- [N-acetil-N-butil] -aminopropiônico
MS	Ministério da Saúde
NS	Proteína não-estrutural
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
ORF	<i>Open Reading Frames</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR	Reação em Cadeira da Polimerase quantitativa
RMR	Região Metropolitana do Recife
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Risco relativo
RT-PCR	Reação em Cadeira da Polimerase via Transcriptase reversa
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SE	Semana Epidemiológica
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
VLPs	Vírus-Like particles
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 ARBOVIROSES	17
2.2 VÍRUS DENGUE (DENV).....	17
2.2.1 Agente Etiológico	17
2.2.2 Epidemiologia.....	18
2.2.3 Transmissão	19
2.2.4 Aspectos Clínicos	20
2.2.5 Diagnóstico	22
2.2.6 Efeitos na gestação.....	23
2.3 VÍRUS ZIKA (ZIKV)	24
2.3.1 Agente Etiológico	24
2.3.2 Epidemiologia.....	25
2.3.3 Formas de Transmissão	26
2.3.3.1 Transmissão Vetorial.....	26
2.3.3.2 Transmissão Sexual.....	28
2.3.3.3 Transmissão Materno-Fetal.....	29
2.3.3.4 Outras formas de transmissão	29
2.3.4 Aspectos Clínicos	29
2.3.5 Diagnóstico	31
2.3.5.1 Apresentação clínica	31
2.3.5.2 Análises Sorológicas	32
2.3.5.3 Diagnóstico Molecular (RT-PCR)	32
2.3.6 Efeitos na gestação.....	33
2.4 VÍRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV).....	33

2.4.1 Agente Etiológico	33
2.4.2 Epidemiologia.....	34
2.4.3 Transmissão	36
2.4.4 Aspectos Clínicos	37
2.4.5 Diagnóstico.....	38
2.4.6 Efeitos na gestação.....	39
2.5 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE	40
2.6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	41
2.6.1 Notificação	41
2.6.2 Encerramento de Casos	42
2.6.3 Sistema De Informação Dos Agravos De Notificação (SINAN) E Sistema De Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC)	43
3 OBJETIVOS.....	45
3.1 GERAL	45
3.2 ESPECÍFICOS	45
4 METODOLOGIA	46
5 RESULTADOS.....	49
5.1 ARTIGO 1 - EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ARBOVIRUSES INFECTED WOMEN AND OCCURRENCE OF MICROCEPHALY IN PERNAMBUCO, BRAZIL.	49
5.2 ARTIGO 2 - AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS E FATORES ASSOCIADOS EM RECÉM-NASCIDOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL.....	64
6 CONCLUSÕES	71
7 PERSPECTIVAS.....	72
REFERÊNCIAS.....	73
ANEXOS	88

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as infecções ocasionadas por arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes) tornaram-se um problema significativo de saúde pública. Com base na dispersão geográfica e o impacto crescente em populações suscetíveis, eles são considerados patógenos emergentes (FRITZELL et al., 2018).

Em todo o mundo, a infecção arboviral mais comum é pelo vírus dengue (DENV), com a transmissão ocorrendo em pelo menos 128 países e com quase 4 bilhões de pessoas em risco (BHATT et al., 2013; STANAWAY et al., 2016). Com o surgimento do vírus chikungunya (CHIKV), disseminando-se rapidamente para 45 países (WEAVER; FORRESTER, 2015) e do vírus ZIKA (ZIKV) para 22 países (PETERSEN et al., 2016a), despertaram a atenção mundial devido ao seu alto potencial para pandemias (MUSSO; CAO-LORMEAU; GUBLER, 2015). O surgimento e a dispersão estão sendo mais rápidos e geograficamente extensivos, a maioria devido ao crescimento intensivo de sistemas de transportes globais, adaptação dos artrópodes a crescente urbanização descontrolada e a falta de contenção da densidade populacional do mosquito (GOULD et al., 2017).

As infecções arbovirais em seus estágios agudos, causam um amplo espectro da doença, variando desde casos assintomáticos até doenças graves, o que pode levar ao erro de classificação na notificação dos casos, principalmente quando há co-circulação de vários arbovírus (BEATTY et al., 2011). Infecções assintomáticas para DENV, CHIKV e ZIKV correspondem à 75% (BHATT et al., 2013), 3-25% (STAPLES; BREIMAN; POWERS, 2009) e 80% (DUFFY et al., 2009), respectivamente, e a procura de assistência médica pode variar muito com base no acesso aos cuidados (WHO, 2017a).

Os dados de vigilância podem ser considerados nacionalmente, indicando onde a incidência da infecção é alta e onde um programa de vacinação pode ser mais útil (WHO, 2017a). Uma vez que dependem das notificações de médicos, hospitais e laboratórios, são apropriados para ajudar a detectar surtos prontamente, no entanto, não são projetados para estimar a capacidade da doença e tendem a subestimar o número total de casos (FRITZELL et al., 2018).

Ininterruptamente disponíveis, estes dados podem ser utilizados para caracterizar ou prever a soroprevalência local. Se a sua correlação com a

soroprevalência for validada localmente usando dados obtidos em inquéritos sorológicos, estes dados serão úteis para orientar a política de vacinação em áreas geográficas mais amplas (WHO, 2017a).

Dados sobre as taxas de prevalência de arbovírus são essenciais para entender sua distribuição geográfica, bem como sua contribuição para a morbidade e mortalidade global. Essas informações são críticas para determinar a alocação de recursos disponíveis para controle de doenças e avaliação do impacto de políticas e estratégias de prevenção (FRITZELL et al., 2018).

Esse trabalho objetivou avaliar o perfil epidemiológico de mulheres notificadas para dengue, chikungunya e Zika, bem como a ocorrência de anomalias congênitas no estado de Pernambuco entre 2015 e 2018, através dos sistemas de vigilância disponíveis (SES/PE), visando fornecer dados que complementem estudos futuros de inquéritos sorológicos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ARBOVIROSES

O termo arbovírus define vírus que são mantidos na natureza através de transmissão biológica entre um hospedeiro vertebrado suscetível e um artrópode hematófago, como um mosquito (WHO, 1967). Se destacam por possuírem um ciclo de replicação exógeno ao hospedeiro definitivo, dentro do inseto, mas caracterizam-se pela transmissão vetorial (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

Aproximadamente 545 espécies de arbovírus foram descritas, sendo que 150 destas (a maioria de origem zoonótica) estão associadas às doenças em seres humanos. Os arbovírus que causam essas doenças estão classificados essencialmente em cinco famílias: *Bunyaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae*, *Rhabdoviridae* e *Togaviridae*, disseminadas em todos os continentes, exceto no Antártico (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014; MAYER; TESH; VASILAKIS, 2017).

Para sustentar o ciclo de transmissão de arbovírus normalmente é necessária a infecção de um vetor artrópode. Esse processo pode desempenhar um impacto direto no resultado patológico de arboviroses em humanos ou outros hospedeiros vertebrados e interações vírus-vetor podem frequentemente determinar o potencial epidêmico dos arbovírus (SCHNEIDER; HIGGS, 2008).

2.2 VÍRUS DENGUE (DENV)

2.2.1 Agente Etiológico

DENV é um vírus envelopado com simetria icosaédrica e um diâmetro de aproximadamente 50 nm (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; SLONCZEWSKI; FOSTER, 2010). Tem um genoma que consiste em uma única fita de RNA de polaridade positiva com aproximadamente 10,8 kb de comprimento com um quadro de leitura aberto que codifica uma única poliproteína que é clivada nas proteínas estruturais do capsídeo (C), membrana (M) e envelope (E) e oito proteínas não estruturais (NS), NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS2K, NS4B e NS5. A glicoproteína estrutural E é responsável pelo reconhecimento celular e por promover a entrada, que é mediada por um processo de fusão entre o envelope viral e a

membrana celular, enquanto as proteínas NS auxiliam na replicação do genoma viral (MUKHOPADHYAY; KUHN; ROSSMANN, 2005; LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007; WHITEHEAD et al., 2007).

Gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*, apresenta quatro sorotipos geneticamente relacionados, mas antigenicamente distintos (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) (HALSTEAD, 1988; HOLMES; TWIDDY, 2003; GUZMAN et al., 2010; BHATT et al., 2013) todos com transmissão sustentada no Brasil (FIGUEIREDO, 2010). Na Malásia, em 2015, foi isolado o DENV5, que ao contrário dos outros sorotipos, permanece apenas no ciclo silvestre (MUSTAFA et al., 2015). Os sorotipos possuem aproximadamente 65% de similaridade na sequência de aminoácidos. Grupos distintos que podem se diferenciar em até 6% são ainda classificados em genótipos (LEITMEYER et al., 1999; SIM; HIBBERD, 2016).

2.2.2 Epidemiologia

A dengue tem uma longa história de interação humana. Durante o século XIX, foi reconhecida como uma doença esporádica, causando epidemias ocasionais. Registros descrevem uma doença semelhante a dengue na China no terceiro século e são consistentes com uma epidemia de dengue em 1779-1788, coincidindo com o aumento no comércio naval global (WEAVER; VASILAKIS, 2009). Um outro registro de pandemia semelhante a dengue durou entre os anos de 1823 a 1916 movendo-se da África para a Índia, Oceania e Américas. Um novo padrão para DENV começou com a Segunda Guerra Mundial, que trouxe mudanças ecológicas, demográficas e epidemiológicas que permitiram que o vetor atingisse altas densidades e facilitasse a dispersão de sorotipos de DENV entre diversas regiões geográficas. Em 1950, apenas nove países relataram casos de dengue; o número médio anual de casos relatados à OMS variou de 908 em 1950-1959 para 514.139 em 1990-1999 (WHO, 2017b).

A incidência da dengue cresceu dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas. O número real de casos de dengue é subnotificado e muitos casos são classificados erroneamente. Uma estimativa em 2013 indicou 390 milhões de infecções por dengue por ano, das quais 96 milhões se manifestam clinicamente (com qualquer gravidade da doença) (BHATT et al., 2013). Outro estudo, de

prevalência da doença, estima que 3,9 bilhões de pessoas, em 128 países, estão em risco de infecção por DENV (BRADY et al., 2012).

De acordo com o boletim epidemiológico, disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, no ano de 2019, referente à Semana Epidemiológica (SE) 05 (30/12/2018 à 02/02/2019) foram registrados 855 casos suspeitos de dengue, em 88 municípios do estado de Pernambuco, representando uma redução de 39,1% em relação ao mesmo período de 2018 que notificou 1.403 casos (BRASIL, 2019).

2.2.3 Transmissão

Quatro pilares constroem o conceito de transmissão: vírus, seus vetores, hospedeiros vertebrados e meio ambiente (KUNO et al., 2017). De acordo com a definição de arbovírus da OMS (WHO, 1967; WHO, 1985), os vertebrados desempenham dois papéis na transmissão: amplificam o hospedeiro e são reservatórios.

Em ambiente urbanos, *Aedes (Ae) aegypti* é o principal vetor artrópode para DENV (BHATT et al., 2013). É altamente antropofílico e reproduz-se em água parada, mais comumente nos numerosos recipientes encontrados em casa (WHO, 2012). Entre a alimentação do sangue e a oviposição, as fêmeas adultas dos mosquitos descansam dentro ou próximas das moradas humanas (WHO, 2009). DENV também é transmitido por *Ae. albopictus*, que atinge altas densidades em áreas suburbanas, rurais e silvestres/florestais e está presente em todas as regiões temperadas tropicais/subtropicais e mais quentes do mundo. Dessa forma, *Ae. albopictus* tende a estar ausente nas cidades densamente povoadas e com baixa vegetação (RUDNICK; HAMMON, 1960; GRATZ, 2004).

Estas duas espécies de mosquitos, com adaptação dinâmica aos ambientes urbanos; sobreviver a períodos adversos ou serem dispersados passivamente pelos humanos (ovos adultos dessecados de *Ae. aegypti*); tolerar climas temperados e até mesmo manter nichos silvestres (*Ae. albopictus*), gera o atual impulso de risco epidêmico (SAIZ et. al., 2017).

Em condições naturais, um mosquito suscetível só pode adquirir uma infecção por DENV depois que se alimentar do sangue de uma pessoa com viremia. Quando o sangue chega ao intestino médio do mosquito, o vírus se liga a receptores

indefinidos na superfície celular do epitélio do intestino médio. Se o vírus puder infectar e replicar com sucesso dentro das células do epitélio do intestino médio, então o novo vírus da progênie é liberado na hemolinfa, onde pode subsequentemente se disseminar e infectar tecidos secundários, incluindo as glândulas salivares. Uma vez que a replicação viral tenha ocorrido nas glândulas salivares e no próximo evento de alimentação, o vírus pode ser transmitido para um novo hospedeiro através da saliva do mosquito infectado (CARRINGTON; SIMMONS, 2014).

2.2.4 Aspectos Clínicos

A dengue é uma doença única com apresentações clínicas variadas e, muitas vezes com evolução e desfecho imprevisíveis (PAHO, 2016). Isto é caracterizado por febre aguda acompanhada por duas ou mais das seguintes manifestações: náusea, vômito, erupção cutânea, cefaleia, dor retroorbitária, mialgia, artralgia, petéquias, teste de torniquete positivo e leucopenia (PAHO, 2016). O quadro clínico pode evoluir e apresentar sinais de alerta como dor abdominal intensa constante, vômitos persistentes, acúmulo de líquido (ascite ou derrame pleural ou pericárdico), sangramento de mucosas, letargia, irritabilidade, hipotensão postural, hepatomegalia (palpação a 2 cm abaixo da margem costal) e aumento progressivo no hematócrito (ALEXANDER et al., 2011; PAHO, 2016). A doença também pode progredir para formas mais graves, com extravasamento plasmático (SRIKIATKHACHORN et al., 2007), hemorragia grave ou falência grave de órgãos que pode levar à morte (PAHO, 2016).

Quando a febre cai de repente, o paciente de dengue pode melhorar e recuperar da doença ou apresentar deterioração clínica e sérios sinais de alerta (ALEXANDER et al., 2011). Se o paciente não se sentir melhor nesse momento ou se nenhuma melhora é vista, deve-se suspeitar que a doença ainda está progredindo e prestes a se tornar algo mais grave. Um estudo em Porto Rico (RIGAU-PÉREZ; LAUFER, 2006) analisou uma série de mortes por casos confirmados de dengue e descobriram que haviam apresentado um conjunto de sinais de alerta conhecidos, incluindo dor abdominal intensa, vômitos persistentes, queda da febre e alteração do estado de consciência.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) é a responsável por estabelecer os critérios para a classificação de casos de dengue, segundo a sua gravidade (WHO, 2009). Em 1997, foi proposta a classificação dos casos em Dengue Clássico (DC), Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) caracterizada por derrames plasmáticos, manifestações hemorrágicas, hepatomegalia e insuficiência circulatória e, Síndrome do Choque da Dengue (SCD) caracterizada pela insuficiência circulatória. Em 2009 houve uma modificação na classificação para: Dengue, Dengue com Sinais de Alarme (DSA) e Dengue Grave (DG), essa última caracterizada pelo extravasamento plasmático, sangramento importante e grave disfunção de órgãos (WHO, 2009).

O Ministério da Saúde (MS) do Brasil utiliza como diretriz para o atendimento do paciente suspeito de dengue o protocolo de manejo clínico pautado na classificação de risco do paciente, utilizando os critérios do estadiamento da doença e da Política Nacional de Humanização. O objetivo principal do protocolo é promover o manejo clínico adequado, prevenindo a gravidade e reduzindo a mortalidade por dengue. Além do reconhecimento dos sinais de alarme e de gravidade, o guia enfatiza a atenção diferenciada às condições clínicas especiais, de risco social ou comorbidades, que podem apresentar evolução desfavorável. Fazem parte desses grupos: lactentes (<2 anos), gestantes, adultos com idade >65 anos, com hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças hematológicas crônicas, doença renal crônica, doença ácido péptica e doenças autoimunes (BRASIL, 2016).

No que diz respeito ao espectro clínico em gestantes, estas necessitam de vigilância, independente da gravidade, devendo o médico responsável estar atento aos riscos tanto para mãe quanto para o conceito. Os riscos para mãe infectada estão relacionados ao aumento de sangramentos de origem obstétrica (devendo ser questionadas em relação à febre ou histórico nos últimos sete dias) e às alterações fisiológicas da gravidez, que podem interferir nas manifestações clínicas da doença. Já para o conceito de mãe infectada durante a gestação, há risco aumentado de aborto e baixo peso ao nascer. Já em relação aos aspectos clínicos nas crianças, a doença pode apresentar-se assintomática ou como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos (adinamia, sonolência, vômitos, entre outros). Nos menores de 2 anos de idade, a doença pode ser confundida com outros quadros infecciosos febris (característica própria dessa faixa etária), manifestando-se por choro persistente e irritabilidade (BRASIL, 2016).

2.2.5 Diagnóstico

Para o diagnóstico de DENVs a OMS recomenda o uso de métodos sorológicos para confirmação laboratorial e o uso de técnicas genômicas para teste confirmatório necessário na detecção viral. Três etapas básicas na detecção de DENV são seguidas pela maioria dos laboratórios: (i) isolamento por cultura de células animais; (ii) caracterização viral pela detecção de antígenos específicos (captura do antígeno NS1 através do ensaio de imunoabsorção enzimática, ELISA) e a detecção indireta de imunoglobulina M (IgM), IgG e anticorpos vírus-específicos no soro; (iii) detecção da sequência genômica de DENV usando ensaio de amplificação de ácido nucleico baseado em Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), com transcrição reversa (RT-PCR) e PCR quantitativo (qPCR) sendo as ferramentas apropriadas para a identificação e determinação de diferentes sorotipos de dengue (WHO, 2009).

A confirmação laboratorial da dengue, de acordo com a OMS, é importante para o atendimento clínico dos pacientes, sendo capaz de detectar precocemente os casos graves, bem como promover o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas (WHO, 2009).

O MS do Brasil recomenda a utilização do seguinte protocolo: todos os pacientes com suspeita de febre causada por DENV devem ser notificados e uma amostra de sangue coletada para diagnóstico. Até oito dias após o início dos sintomas (preferencialmente cinco), as amostras dos pacientes são processadas para dengue utilizando ELISA para detecção de NS1 e qRT-PCR para a detecção do genoma e sorotipagem. Entre 8 e 15 dias após o início dos sintomas, as amostras são analisadas quanto à detecção de IgM por ELISA. Após 15 dias é realizado o rastreamento de IgG no soro. A infecção por DENV não pode ser excluída em amostras negativas para o antígeno NS1, devendo ser confirmada pela detecção de IgM e IgG. Em relação as amostras negativas para DENV, estas serão rastreadas por RT-PCR para CHIKV, ZIKV e outros patógenos com a finalidade de realizar o diagnóstico diferencial (BRASIL, 2011a). Outra recomendação, é que todas as amostras suspeitas de dengue sejam sorotipadas através de um protocolo de PCR que é considerado o padrão-ouro para a identificação de sorotipos por técnicas de PCR e qPCR (LANCIOTTI et al., 1992).

Nas Américas, em surtos de infecções arbovirais, após a confirmação da circulação viral, testes diagnósticos não são realizados em todos os casos; todas as notificações subsequentes são baseadas em características clínicas e epidemiológicas utilizando a definição de caso. Dessa forma, a pesquisa laboratorial fica limitada a casos graves e atípicos. O diagnóstico baseado não somente na presença de sintomas, mas também no padrão e na ordem cronológica de seu aparecimento, permite na maioria dos casos, a diferenciação da etiologia arboviral (**Quadro 1**) (BRITO; CORDEIRO, 2016).

Quadro 1 – Características diferenciais da doença causada pelo vírus dengue e outros arbovírus. Fonte: Adaptado de Brito e Cordeiro (2016).

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

2.2.6 Efeitos na gestação

A infecção pelo DENV durante o período gestacional tem sido associada ao desenvolvimento de desfechos maternos e infantis desfavoráveis. A transmissão vertical da infecção em humanos foi estabelecida e estudos verificaram a taxa variando de 1,6% a 10,5% (TAN et al., 2008; ARGOLLO et al., 2013). Além disso, a transferência transplacentária de anticorpos contra o DENV ocasiona o risco

potencial de aumento dos casos graves em menores de um ano, reforçando a importância da doença durante a gestação (TAN et al., 2008).

Devido à infecção por DENV durante o período gestacional, dois mecanismos possíveis podem ser responsáveis pela morbidade fetal e neonatal: a presença de alterações hemodinâmicas maternas, que podem comprometer a placenta e causar hipóxia fetal e o efeito direto da infecção no feto (MARINHO et al., 2017).

Paixão et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de desfechos fetais adversos resultantes da infecção por dengue durante a gestação. Dezesesseis estudos foram incluídos na revisão sistemática e oito foram elegíveis para a meta-análise, totalizando 292 mulheres expostas ao vírus da dengue durante a gestação. A revisão indicou uma associação de dengue na gravidez com aborto (OR 3.51), morte fetal (RR 6.7), parto prematuro (OR 1.71) e baixo peso ao nascer (OR 1.41). Outros estudos verificaram resultados similares, especialmente no que se refere à prematuridade e ao baixo peso ao nascer (FERNANDES et al., 2009; TAN et al., 2012; FRIEDMAN et al., 2014). Ribeiro et al. (2013) estudaram o desfecho fetal de 24 mulheres grávidas com infecções de dengue confirmadas em laboratório e observaram aumento na incidência de abortos (20,8%), morte fetal (8,3%) e prematuridade (12,5%). Após o nascimento, 29% dos recém-nascidos apresentaram sintomas da doença.

A análise da prevalência e influência da dengue durante a gravidez em uma grande epidemia na região central do Brasil indicou uma incidência de 2,8%, diagnosticada através da presença de IgM materna e uma prevalência de 53,9% identificada pela IgG materna. Quando o sangue do cordão umbilical foi analisado em mulheres grávidas positivas para IgG, observou-se que a transferência de anticorpos maternos para o feto foi de 99,3% (POULIOT et al., 2010).

2.3 VÍRUS ZIKA (ZIKV)

2.3.1 Agente Etiológico

ZIKV é um vírus de RNA icosaédrico, envelopado, de fita simples (HEINZ; STIASNY, 2017; SHI, GAO, 2017). Pertence ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* e o envelope consiste em uma bicamada lipídica e glicoproteínas (HEINZ; STIASNY, 2017; SHI, GAO, 2017).

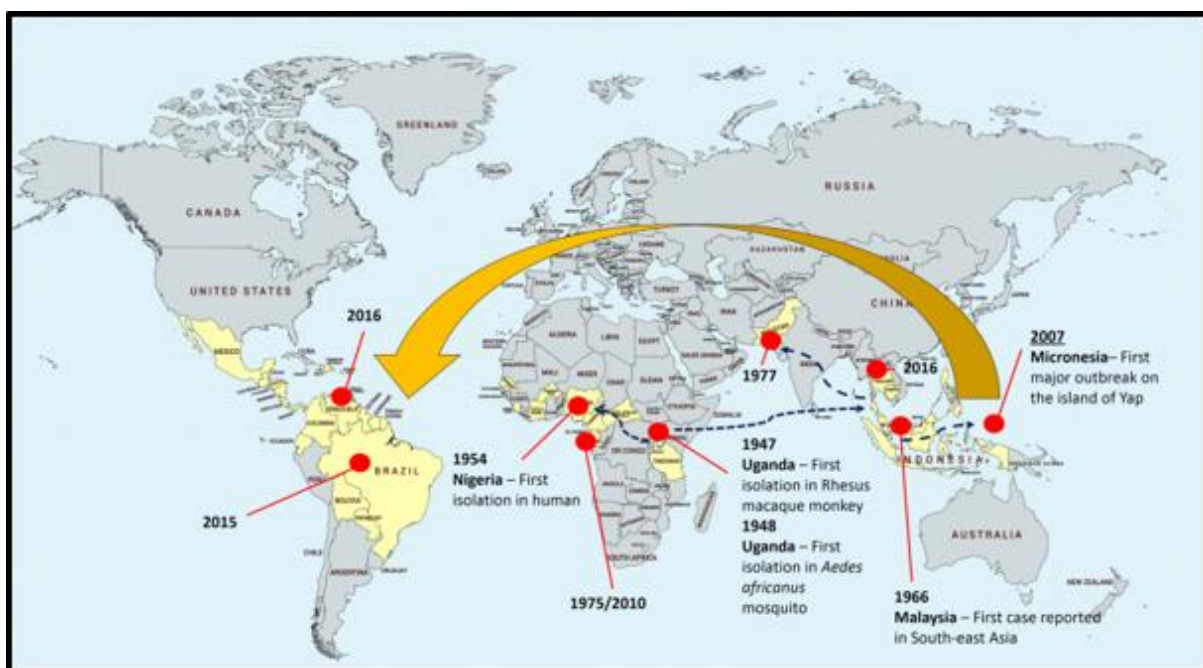
Análises filogenéticas indicaram claramente que o ZIKV pode ser agrupado em duas linhagens distintas: linhagem asiática e linhagem africana, com base nas suas sequências genômicas completas (THAM et al., 2018).

2.3.2 Epidemiologia

ZIKV foi isolado pela primeira vez de um macaco rhesus na floresta Zika da Uganda em 1947 (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). No ano seguinte, ocorreu o primeiro isolamento do vírus no mosquito *Ae. africanus* (LANCIOTTI et al., 2008).

Em 1954, foi relatada na Nigéria a primeira infecção humana (MACNAMARA, 1954). As circulações subsequentes foram restritas a África e sudeste da Ásia (THAM et al., 2018). Em maio de 2015 ocorreu o surto no Brasil (RODRIGUEZ-MORALES, 2015; ZANLUCA et al., 2015), seguido por 29 outros países que relataram transmissão do ZIKV antes de 2016 (HENNESSEY, 2016; **Figura 1**).

Figura 1 – Epidemiologia do vírus Zika.



A área amarela representa a distribuição geográfica ou os pontos de referência do vírus Zika.
Fonte: Tham et al. (2018).

Logo em seguida, a potencial associação da microcefalia aos neonatos de mães infectadas pelo ZIKV foi relatada (ARAÚJO et al., 2016; MLAKAR et al., 2016),

sendo apoiada por estudos subsequentes em que crianças com microcefalia estavam associadas à infecção por ZIKV durante a gravidez (DE PAULA FREITAS et al., 2016). No entanto, as associações específicas entre ZIKV e microcefalia permanecem plausíveis e nenhum consenso foi feito (THAM; BALASUBRAMANIAM; CHEW, 2018).

De acordo com o boletim epidemiológico, disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, no ano de 2019, referente à Semana Epidemiológica 05 (30/12/2018 à 02/02/2019), para a doença aguda pelo vírus Zika, houve notificação de 45 casos suspeitos em 15 municípios, o que corresponde a uma redução de 25%, comparando ao mesmo período do ano de 2018, quando houve registro de 60 casos suspeitos (BRASIL, 2019).

2.3.3 Formas de Transmissão

2.3.3.1 Transmissão Vetorial

ZIKV é primariamente transmitido aos hospedeiros por mosquitos vetores do gênero *Ae.* incluindo: *Ae. africanus*, *Ae. aegypti*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer*, *Ae. apicoargenteus* e *Ae. luteocephalus* (HAYES, 2009; HUANG et al., 2014).

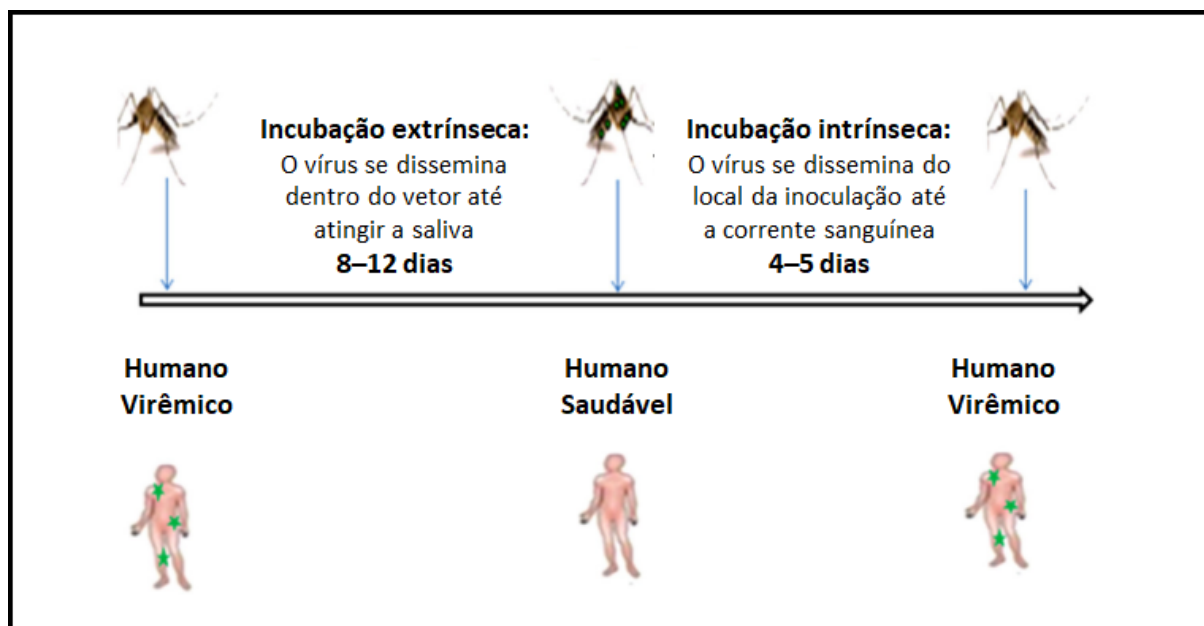
Entre cientistas e agências de saúde existe um consenso global de que *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* são os principais vetores do ZIKV em áreas urbanas (WHO, 2016). Esta crença deve-se a experimentos de competência vetorial para ZIKV que foram conduzidos exclusivamente para espécies deste gênero, principalmente *Ae. aegypti* (BOORMAN; PORTERFIELD, 1956).

Curiosamente, alguns estudos demonstraram que populações de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* apresentam baixas taxas de transmissão do ZIKV (CHOUIN-CARNEIRO et al., 2016; RICHARD; PAOAAFAITE; CAO-LORMEAU, 2016) ou nenhuma (BEARCROFT, 1956; DIAGNE et al., 2015). Com isso, o papel de outros vetores na disseminação do ZIKV tem sido negligenciado (GUEDES et al., 2017).

Diante do fato de que *Ae. aegypti* não é a única espécie de mosquito que vive em áreas epidêmicas, outras espécies foram suspeitas de transmitir o vírus. Além disso, um mosquito transmissor de ZIKV precisa se alimentar de uma pessoa com alta viremia e ser infectado, e o vírus deve se disseminar para a hemolinfa, infectar as glândulas salivares e ser secretado para a saliva (EPELBOIN et al., 2017). Esse

mesmo mosquito deve então se alimentar de uma ou várias outras pessoas para disseminar o vírus na população (EPELBOIN et al., 2017). Para a maioria das espécies de mosquitos que não o *Ae. aegypti*, isso seria extremamente improvável devido ao seu menor comportamento antropofílico (EPELBOIN et al., 2017; **Figura 2**).

Figura 2 – O ciclo de vida do vírus Zika entre o mosquito *Aedes* e o hospedeiro humano.



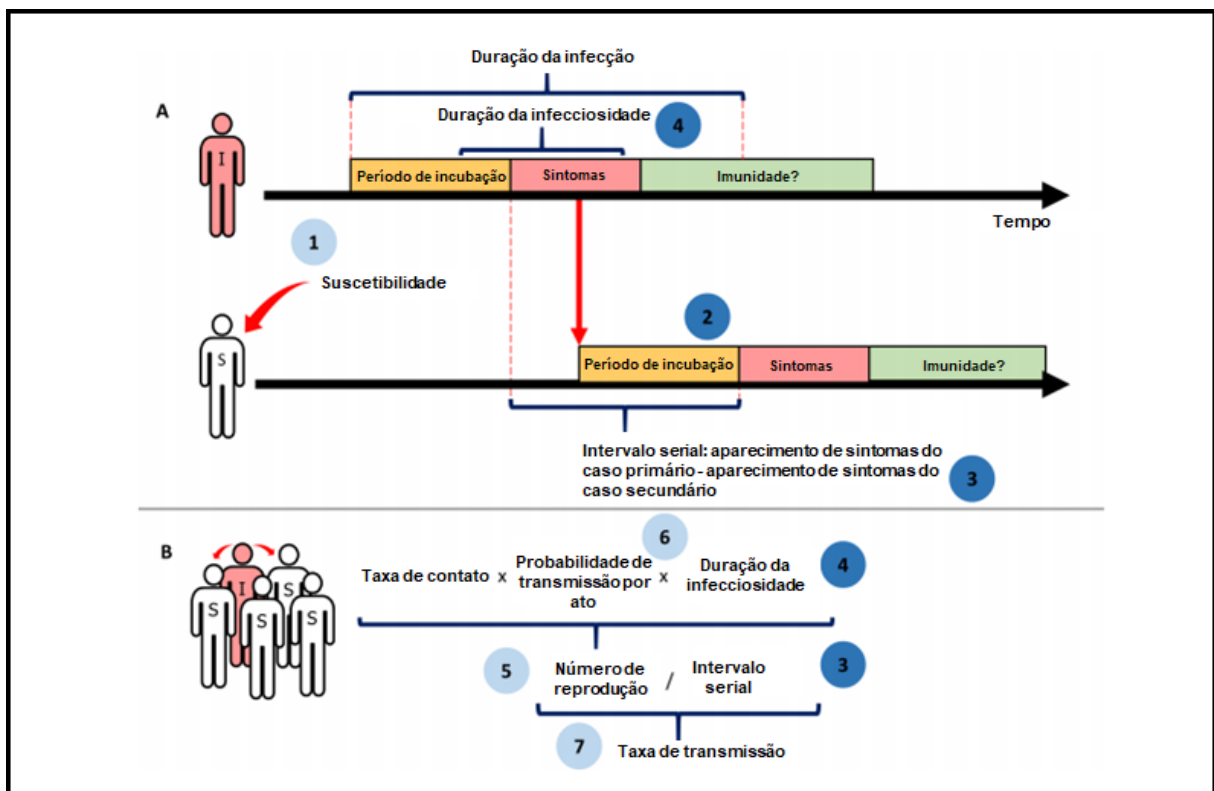
Fonte: Adaptado: Abushouk, Negida e Ahmed (2016).

Outras espécies de mosquitos como *Culex quinquefasciatus* que coexistem com *Ae. aegypti* em áreas urbanas, poderiam contribuir para a transmissão do ZIKV (AYRES, 2016). No entanto, a literatura é dicotômica em relação aos vetores *Culex*. Há alguns estudos relatando que o *Culex* não é um vetor do ZIKV (ALIOTA et al., 2016; FERNANDES et al., 2016; HALL-MENDELIN et al., 2016; HUANG et al., 2016; AMRAOUI et al., 2016; FERREIRA-DE-BRITO et al., 2016) mas há outro demonstrando que *Cx. quinquefasciatus* coletados em áreas urbanas na China puderam ser infectados com uma cepa local de ZIKV e depois transmiti-lo a ratos (GUO et al., 2016). Estes resultados controversos são esperados e podem ser devidos a diferenças na combinação de genótipos de mosquitos e vírus usados em testes de alimentação artificial com sangue, uma vez que estudos anteriores também mostraram resultados negativos para o vetor principal *Ae. aegypti* (DIAGNE et al., 2015; RICHARD; PAOAAFAITE; CAO-LORMEAU, 2016).

2.3.3.2 Transmissão Sexual

Embora comumente seja transmitido por mosquitos *Aedes* spp. infectados, o ZIKV pode ser transmitido entre humanos através do contato sexual (PETERSEN et al., 2016b; WHO, 2016a; **Figura 3**).

Figura 3 – Representação esquemática da transmissão sexual do vírus Zika e os 7 elementos chave.



Adaptado: World Health Organization (2017b).

Esse tipo de transmissão tem implicações importantes para a saúde pública, para pessoas que vivem em regiões endêmicas e para parceiros sexuais de viajantes que retornam a regiões não endêmicas oriundos de regiões endêmicas, porque a infecção por ZIKV durante a gravidez pode causar infecção congênita do feto, além de desencadear a condição neurológica imunomediada da síndrome de Guillain-Barré (SGB) (WHO, 2016a; KRAUER et al., 2017).

Os primeiros a relatar a suposta transmissão sexual do ZIKV foram cientistas que trabalharam no Senegal em 2008 (FOY et al., 2011). Um cientista desenvolveu sintomas após retornar aos EUA, e sua esposa, que não viajou, ficou doente quatro dias depois (FOY et al., 2011). O grande surto de ZIKV nas Américas (2015-2017)

resultou em relatos adicionais de transmissão sexual associada a ZIKV, que foram sintetizadas em uma revisão sistemática da literatura até dezembro de 2016 (MOREIRA et al., 2017). Estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* forneceram evidências da plausibilidade biológica dessa via de infecção (MORRISON, DIAMOND 2017).

2.3.3.3 Transmissão Materno-Fetal

ZIKV pode ser transmitido verticalmente de mãe para filho através da transmissão placentária (HAYES, 2009). Também há relatos de gestantes que transmitiram a infecção para seus bebês em todos os trimestres da gestação e no momento do parto (BESHARD et al., 2014; HOLTZMAN, GOLDEN, SHEFFIELD, 2018). Isso se tornou uma rota principal para o desenvolvimento da microcefalia fetal (MLAKAR et al., 2016; MINER et al., 2016). Embora o ZIKV tenha sido isolado do leite materno, não há evidências de um modo de transmissão da amamentação (HAMEL et al., 2016).

2.3.3.4 Outras formas de transmissão

Uma lesão acidental por picada de agulha dentro de um ambiente laboratorial foi relatada como forma de transmissão viral (GREGORY et al., 2017). Há também relatos de provável transmissão do ZIKV durante a transfusão de plaquetas de doadores soropositivos para receptores de sangue (BARJAS-CASTRO et al., 2016; MOTTA et al., 2016). Além disso, ZIKV foi detectado em líquidos amnióticos e seminais, na saliva e urina, aumentando o potencial de fontes alternativas de transmissão, além da vetorial (GRISCHOTT et al., 2016).

2.3.4 Aspectos Clínicos

O período médio de incubação é estimado para durar de 2 a 7 dias. O início é súbito, com o aparecimento de erupção cutânea maculopapular, com ou sem febre baixa ($<38,5^{\circ}\text{C}$). A febre está frequentemente ausente. A erupção se desenvolve em um padrão cefalocaudal (começando na cabeça e se movendo para o tronco, braços e pernas). A coceira é tão grave que muitas vezes interfere nas atividades diárias do

paciente e até no sono. Frequentemente afeta as palmas das mãos e solas dos pés, onde a hiperemia palmar ou plantar pode se desenvolver. A descamação laminar pode ser observada nas mãos e pés durante a fase de convalescença. Enquanto na dengue a erupção cutânea e a coceira tipicamente se desenvolvem após o 5º ou 6º dia da doença e marcam seu final, a erupção cutânea do ZIKV é frequentemente acompanhada por hiperemia conjuntival não purulenta. A adenopatia e o aumento glandular quase nunca são vistos, mas os linfonodos retroauriculares podem ser afetados (CAMPOS, BANDEIRA, SARDI, 2015; BRASIL et al., 2016).

As articulações estão envolvidas em mais da metade dos casos, geralmente na forma de poliartralgia com edema periarticular, bilateral e simétrico. Em comparação com chikungunya, a dor dos pacientes com ZIKV tende a ser menos intensa e incapacitante. Outras manifestações também podem estar presentes, como cefaleia, mialgia, náusea e vômito. Não foram observadas alterações hemodinâmicas em infecções por ZIKV, como aquelas observadas nas formas graves da dengue (WHO, 2017b).

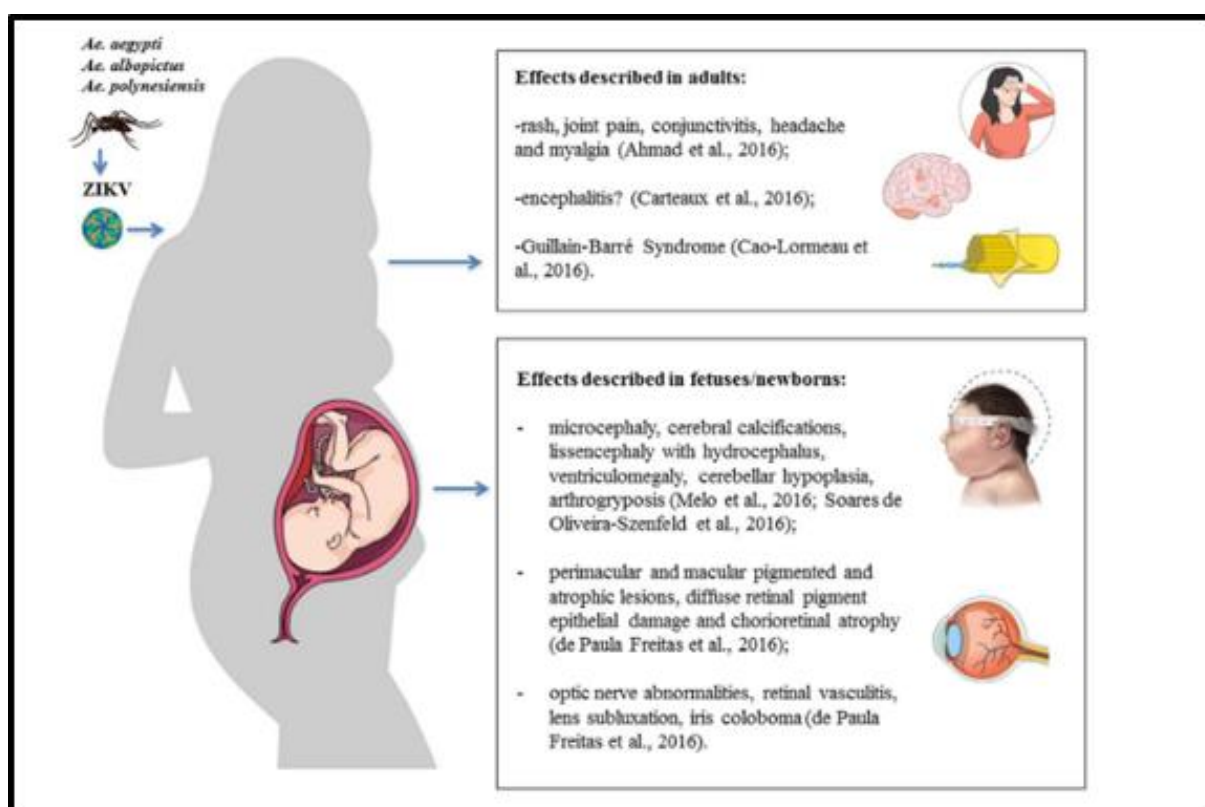
Embora infrequente, encefalite, meningoencefalite, encefalopatia, ou mielite podem ocorrer na fase aguda. Em geral, o prognóstico é bom, mas em alguns casos, os sintomas clínicos podem ser graves (WHO, 2017b).

A SGB após infecção por ZIKV foi observada na Polinésia Francesa (CAO-LORMEAU et al., 2016; OEHLER et al., 2014), onde uma relação de tempo foi estabelecida entre os dois, seguida de confirmação biológica. Casos de SGB causados pelo ZIKV também foram observados no Brasil na cidade do Recife, sendo o vírus detectado por RT-PCR no líquido cefalorraquidiano de oito pacientes com manifestações neurológicas. Outras manifestações associadas à infecção por ZIKV são neurite óptica, síndrome de MillerFisher, encefalomielite disseminada aguda, mielite, cerebelite e paralisia do VI par craniano (WHO, 2017b).

O espectro completo das manifestações fetais resultantes da infecção intra-útero pelo ZIKV ainda não foi determinado. Algumas evidências sugerem que essas manifestações são mais graves se a infecção for contraída no primeiro trimestre da gravidez (BRASIL et al., 2016), mas também podem aparecer quando a infecção é contraída durante o segundo trimestre ou no início do terceiro trimestre. Abortos espontâneos, mortes fetais, alterações do sistema nervoso central (SNC) e sintomas articulares têm sido descritos. Houve ampla variabilidade nas manifestações do SNC. Os casos graves apresentavam microcefalia, com microencefalia e hidrocefalia

(CALVET et al., 2016; BRASIL et al., 2016). Agenesia cerebelar e ausência do corpo caloso foram observadas e até mesmo anencefalia. Além disso, em uma área de circulação do ZIKV, imagens diagnósticas revelaram calcificações em um grupo de recém-nascidos que não apresentavam malformações macroscópicas. A etiologia e patogênese do envolvimento articular em recém-nascidos são desconhecidas. Pode ser secundária a um envolvimento sério do SNC ou a um efeito direto do ZIKV na articulação e no tecido ósseo. Essas lesões podem causar graves malformações das mãos e pés (artrogripose). Outras condições que podem estar associadas à infecção por ZIKV, mas que não foram sistematicamente descritas, incluem envolvimento geniturinário, hipoplasia pulmonar e cardiopatias (WHO, 2017b; **Figura 4**).

Figura 4 – Manifestações clínicas e consequências da infecção pelo vírus Zika. Ilustração esquemática dos efeitos descritos em adultos e fetos/recém-nascidos após a infecção.



Fonte: Saiz et al. (2017).

2.3.5 Diagnóstico

2.3.5.1 Apresentação clínica

Na ausência de outras epidemias de arbovírus, o diagnóstico pode ser feito exclusivamente por motivos clínicos; no entanto, como mencionado anteriormente, os surtos de ZIKV são geralmente associados a outras epidemias de arbovírus, sendo necessário fazer investigações diagnósticas para esclarecer a apresentação clínica (FAUCI; MORENS, 2016).

2.3.5.2 Análises Sorológicas

Tipicamente para os flavivírus, os anticorpos IgM desenvolvem-se dentro de poucos dias após o início da doença e geralmente são detectáveis por até 3 meses. Já os anticorpos IgG se desenvolvem dentro de dias após a IgM e podem ser detectados por anos (CLETON et al., 2012).

A detecção de IgM no soro do paciente pela técnica de ELISA é um método eficaz, mas não disponível na maioria dos laboratórios. Além disso, a reatividade cruzada com anticorpos para outros arbovírus diminui a especificidade desta técnica (DICK; KITCHEN; HADDOW 1952; LANCIOTTI et al., 2008; GOURINAT et al., 2015).

Em um estudo no ano de 2016, amostras de soro de 21 pacientes com febre aguda indiferenciada na Tailândia foram examinados para imunorreatividade aos antígenos do envelope de ZIKV, dengue, encefalite japonesa e CHIKV. Vinte das 21 amostras de soro mostraram imunorreatividade a pelo menos um dos antígenos, com sete amostras mostrando imunorreatividade para todos os antígenos. Apenas duas amostras de soro mostraram imunorreatividade para ZIKV, destacando as primeiras evidências da transmissão do ZIKV na Tailândia (WIKAN et al., 2016).

No entanto, devido à reatividade cruzada da análise sorológica, métodos diagnósticos mais específicos (por exemplo, diagnóstico utilizando PCR em tempo real), são necessários (ABUSHOUK; NEGIDA; AHMED, 2016).

2.3.5.3 Diagnóstico Molecular (RT-PCR)

O diagnóstico molecular pode ser realizado usando a RT-PCR (FAYE et al., 2008). Estudos diagnósticos sugerem que o soro se apresenta positivo para as partículas virais assim que a doença e a febre aparecem, mas quando a erupção ocorre, a viremia começa a cair. No entanto, os ácidos nucleicos virais permanecem

detectáveis cerca de 20 a 60 dias a partir do início dos sintomas (BARZON et al., 2016; CORMAN et al., 2016).

2.3.6 Efeitos na gestação

Um estudo de mulheres grávidas com suspeita de infecções por ZIKV foi realizado no Rio de Janeiro, entre setembro de 2015 e maio de 2016. Das 125 mulheres grávidas com diagnóstico confirmado, 46,4% apresentaram resultados adversos durante o período gestacional. A infecção aguda ocorreu entre 6 e 39 semanas de gestação e foram observadas complicações em 55% dos casos quando a infecção ocorreu no primeiro trimestre, 52% quando a infecção ocorreu no segundo trimestre e 29% quando as gestantes foram infectadas no último trimestre. Os casos de aborto representaram 25% dos resultados do primeiro trimestre e 3% dos resultados do segundo trimestre, com 2 óbitos fetais entre 34 mulheres grávidas com exame positivo no terceiro trimestre (BRASIL et al., 2016). Dos 117 neonatos, 42% apresentaram achados anormais no primeiro mês de vida, com quase todos os casos apresentando anormalidades do SNC (BRASIL et al., 2016). A microcefalia foi diagnosticada em 3,4% dos casos e restrição do crescimento fetal em 9%. As anormalidades neurológicas, semelhantes a outros estudos, (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; HONEIN et al., 2017) incluíram calcificação cerebral, atrofia cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia das estruturas cerebrais e hemorragia do parênquima cerebral (BRASIL et al., 2016).

Outro estudo analisou os dados extraídos dos relatórios epidemiológicos publicados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, que monitora casos de microcefalia associados à infecção congênita no Brasil. Considerando os casos confirmados de microcefalia e mortes relacionadas associadas ao ZIKV no Brasil, de novembro de 2015 a outubro de 2016, a taxa de mortalidade estimada é de 8,3% (CUNHA; TRINTA, 2017).

2.4 VÍRUS CHIKUNGUNYA (CHIKV)

2.4.1 Agente Etiológico

CHIKV é um arbovírus emergente (DOTTERS-KATZ et al., 2015; DOUGHTY; YAWETZ; LYONS, 2017; PATTERSON; SAMMON; GARG, 2016; CDC, 2016; OLAJIGA et al., 2017) membro da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus* e pertence ao complexo antigênico da Floresta de Semliki. Entre os membros desse complexo, estão os vírus Mayaro, O'Nyong-nyong e Ross River, todos capazes de causar doenças em humanos (CLETON et al., 2012).

É um vírus de RNA, cadeia simples, polaridade positiva, com aproximadamente 12kb de comprimento. O genoma possui duas fases de leitura abertas (Open Reading Frame - ORFs): o 5'ORF, traduzido do RNA genômico, codifica as proteínas não estruturais nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4, e o 3'ORF, traduzido a partir de RNA subgenômico, codifica um poliproteína que é processada nas proteínas estruturais [capsídeo (C), envelope (E1 e E2) e dois peptídeos (E3 e 6K)] (SCHWARTZ; ALBERT, 2010; KAWASHIMA et al., 2014). A partícula viral é esférica, aproximadamente 70nm de diâmetro, formada por 240 cópias da proteína do capsídeo e circundada por um envelope composto por uma bicamada lipídica. Inseridos no envelope estão 80 pontas em forma de trímero formadas por glicoproteínas E1 e E2 (THIBERVILLE et al., 2013).

2.4.2 Epidemiologia

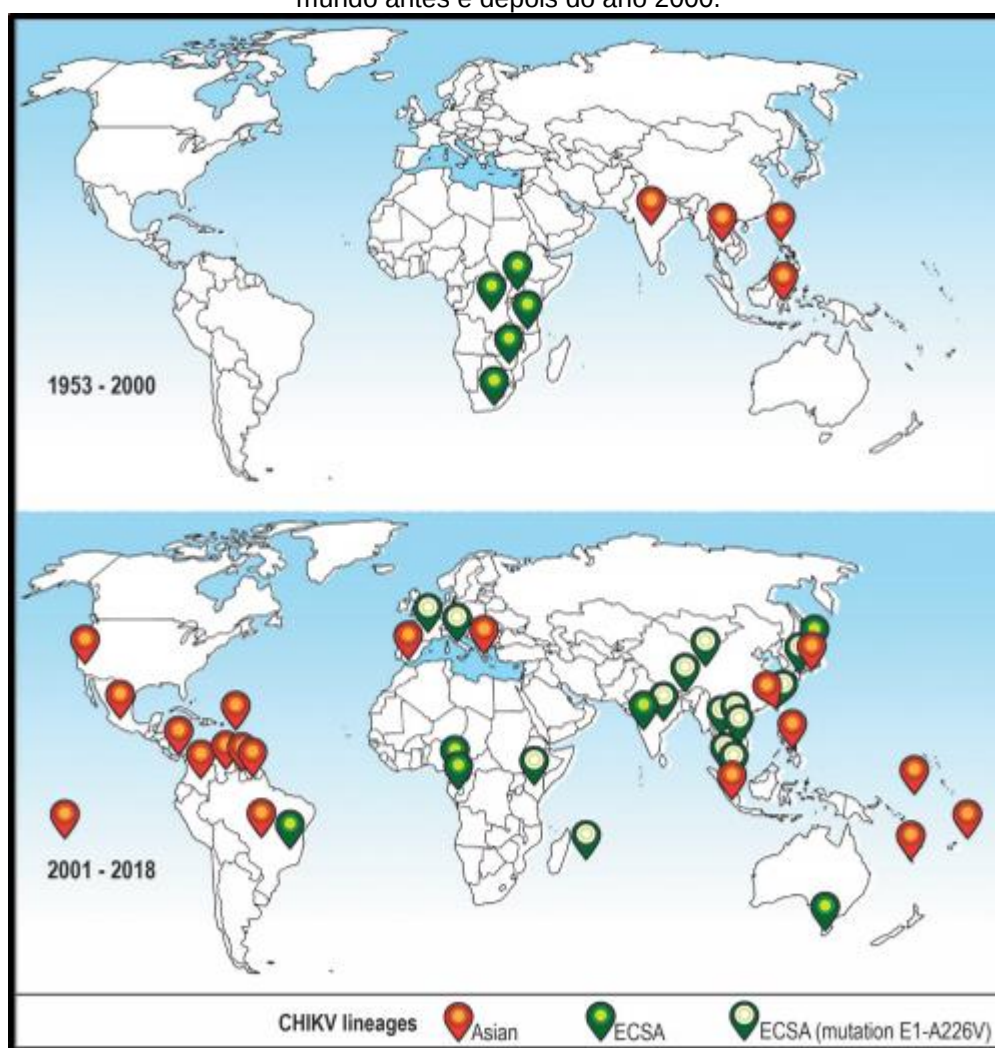
CHIKV é um vírus zoonótico que utiliza vários primatas não-humanos e provavelmente outros vertebrados como hospedeiros de amplificação (TSETSARKIN; CHEN; WEAVER, 2016), que também poderiam servir como reservatórios de vírus (ALTHOUSE et al., 2018) durante os períodos inter-epidêmicos.

O primeiro caso relatado de infecção humana por CHIKV aconteceu na Tanzânia em 1952-53. Desde então, vários surtos ocorreram em todo o continente africano (POWERS et al., 2000). Entre 1960 e 1980, o vírus foi identificado na África Central, Ocidental e do Sul (POWERS et al., 2000), e nos anos seguintes - na Índia e em outros países da Ásia e da África (WAHID et al., 2017).

A primeira transmissão autóctone do CHIKV nas Américas foi relatada na ilha de Saint Martin em 2013 (LEPARC-GOFFART et al., 2014), e foi demonstrado que existe o risco de CHIKV estabelecer um ciclo enzoótico/silvestre nas regiões tropicais do continente americano (LOURENÇO-DE-OLIVEIRA; FAILLOUX, 2017). O

aumento das viagens nos últimos anos e a presença de vetores apropriados permitiram uma disseminação do CHIKV com relatos nos Estados Unidos (KENDRICK; STANEK; BLACKMORE, 2014), Brasil (TANABE et al., 2018), Espanha (BOCANEGRA et al., 2016), Itália (ZAMMARCHI et al., 2016) e Austrália (HUANG et al., 2017), entre outros (WAHID et al., 2017). A propagação do vírus CHIKV e surtos em todo o mundo nos últimos anos são mostrados na **Figura 5**.

Figura 5 – Distribuição de linhagens CHIKV que estão associadas a surtos recentes em todo o mundo antes e depois do ano 2000.



Topo: casos de CHIKV relatados no século XX (1953-2000). Abaixo: casos de CHIKV reportados recentemente (2001 a 2018). Somente casos em que a linhagem do vírus foi identificada são mostrados. Ícone laranja - linhagem asiática; ícone verde - linhagem leste/central/sul-africana (ECSA); ícone verde com uma cepa de círculo branco – ECSA com uma mutação A226V na glicoproteína do envelope E1, essa linhagem é às vezes referida como linhagem do Oceano Índico.

Fonte: Wahid et al. (2017).

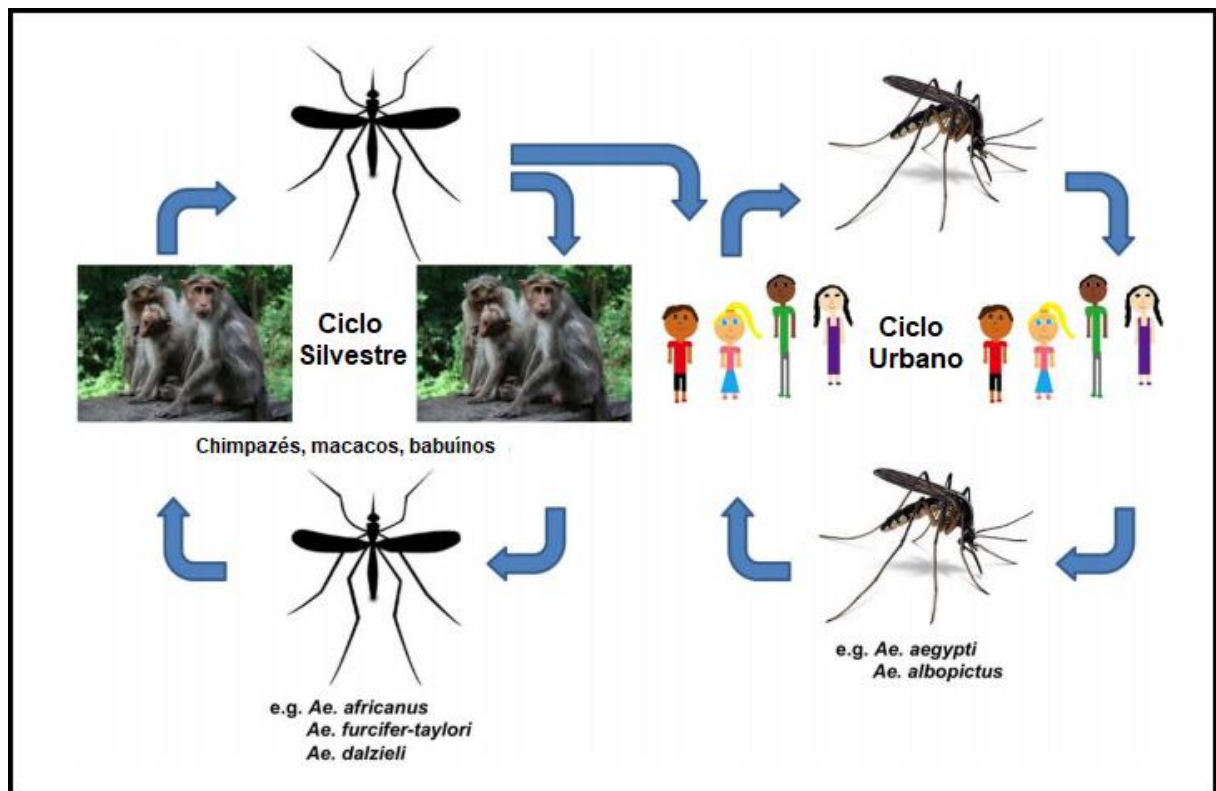
De acordo com o boletim epidemiológico, disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, no ano de 2019, referente a Semana

Epidemiológica 05 (30/12/2018 à 02/02/2019) foram notificados 129 casos em 29 municípios, o que corresponde a uma redução de 56,7% em relação ao mesmo período de 2018, quando foram notificados 298 casos (BRASIL, 2019).

2.4.3 Transmissão

A doença CHIKV tem ciclos de transmissão enzoótico/silvestre e urbano (WEAVER, 2013) e ocorre através de uma picada de mosquitos fêmeas infectados do gênero *Aedes* (SUDEEP; PARASHAR, 2008; **Figura 6**).

Figura 6 – Ciclo de vida do vírus chikungunya na África.



Fonte: Adaptado:Thiboutot et al. (2010).

Outras espécies de mosquitos, de diferentes partes do mundo, têm a capacidade de transmitir CHIKV, incluindo o *Eretmapodites chrysogaster*, o *Culex annulirostris*, a *Mansonia uniformis*, o *Anopheles stephensi* e o *Opifex fuscus* (COFFEY et al., 2014). Embora tenha sido isolado de outros mosquitos, os dois principais vetores mais significativos e bem documentados, associados a surtos em todo o mundo são o *Ae. aegypti* e o *Ae. Albopictus* (ENSERINK et al., 2007;

VIENNET et al., 2013; TILSTON; SKELLY; WEINSTEIN, 2009). Uma mutação associada a uma substituição de aminoácido na glicoproteína envelopada (E1-A226V) permitiu que o vírus se adaptasse melhor ao *Ae. albopictus*, aumentando assim sua capacidade de transmitir e disseminar o vírus. Esse achado foi observado na cepa do CHIKV que circulou durante um surto nas ilhas do Oceano Índico, conhecido como linhagem do Oceano Índico (TSETSARKIN et al., 2007). O ciclo urbano de transmissão é possível devido aos níveis suficientemente altos de viremia desenvolvidos nos indivíduos infectados (GO, BALASURIYA, LEE, 2014).

Casos de transmissão materno-fetal foram relatados (GÉRARDIN et al., 2008) e o vírus foi detectado no leite materno humano (CAMPOS et al., 2017), embora os dados sobre o impacto da infecção sejam controversos (LAOPRASOPWATTANA et al., 2015; TORRES et al., 2016), e dados experimentais de macacos rhesus (*Macaca mulatta*) falam contra a possibilidade de transmissão transplacentária (CHEN et al., 2010).

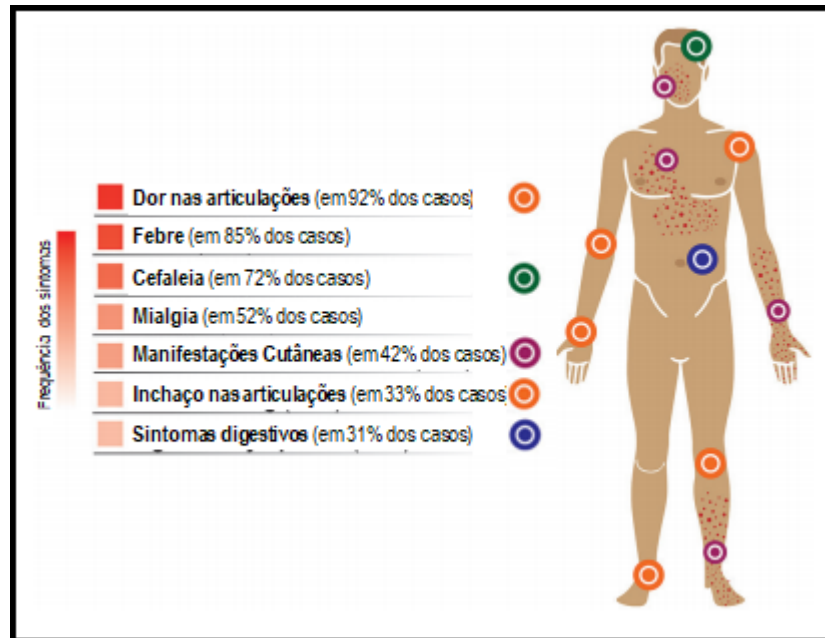
2.4.4 Aspectos Clínicos

Geralmente, para CHIKV, o período de incubação é de 2 a 10 dias, podendo ser dividido em fases aguda e crônica. A fase aguda ocorre durante as primeiras 2 semanas após o início da doença e pode ser subdividida em dois estágios: viral (até o 5º dia - estágio de início da doença) e de convalescença (5-14 dias) (THIBERVILLE et al., 2013). O mais característico sintoma da fase aguda é a poliartralgia, relatado em 87-98% dos casos (THIBERVILLE et al., 2013). Se a doença continuar na fase sintomático-crônica prolongada, a artralgia que geralmente afeta múltiplas articulações pode permanecer por vários meses ou mesmo anos (MORO et al., 2012; SCHILTE et al., 2013).

Os sintomas clínicos agudos geralmente incluem febre alta (>38,5°C) e calafrios, dor articular e muscular severa, erupção cutânea, fraqueza e dor de cabeça (**Figura 7**). Também são observadas na fase aguda carga viral alta, linfopenia e trombocitopenia moderada (THIBERVILLE et al., 2013). Na maioria dos casos, os sintomas permanecem por cerca de 4-7 dias como uma doença autolimitada e são seguidos por uma recuperação completa do paciente (SCHWARTZ; ALBERT, 2010). No entanto, casos clínicos de doença crônica sintomática foram relatados por até vários anos (BRIGHTON; PROZESK; DE LA

HARPE, 1983; BORGHERINI et al., 2007; SOUMAHORO et al., 2009; GÉRARDIN et al., 2011; MORO et al., 2012; SCHILTE et al., 2013).

Figura 7 – Sintomas da fase aguda da infecção por chikungunya.

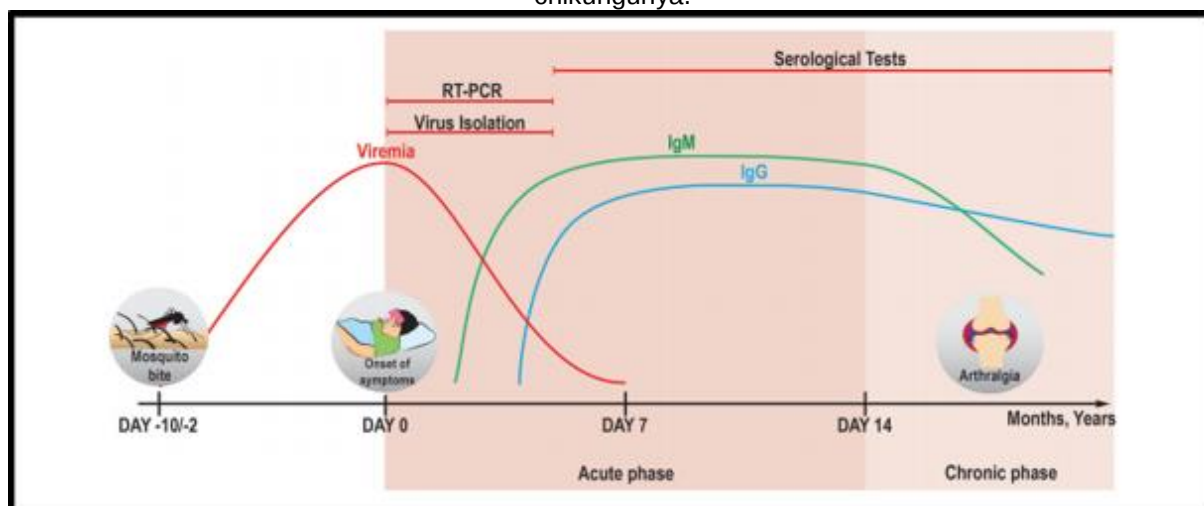


Fonte: Adaptado: Tanabe et al. (2018).

2.4.5 Diagnóstico

Até o momento, vários métodos diferentes são utilizados para diagnosticar a infecção pelo CHIKV. Esses métodos são baseados na detecção de (i) RNA viral (PFEFFER et al., 2002; PASTORINO et al., 2005), (ii) anticorpos IgM e IgG contra o vírus (ou antígenos virais propriamente ditos; KASHYAP et al., 2010; JOHNSON et al., 2016a, b) ou (iii) partículas virais no meio condicionado de linhas celulares que foram expostas a amostras do soro do paciente in vitro (PAHO, 2011). É importante ter em mente que a eficiência de detecção desses métodos varia dependendo da presença das partículas virais na corrente sanguínea de um paciente e no momento da coleta da amostra (**Figura 8**).

Figura 8 – Aplicabilidade de diferentes métodos diagnósticos no curso da infecção pelo vírus chikungunya.



Fonte: Tanabe et al. (2018).

2.4.6 Efeitos na gestação

A transmissão materno-fetal ocorre principalmente quando há viremia materna no momento do parto, com início de sintomas neonatais 3 a 9 dias após o nascimento (MARINHO et al., 2017). As principais manifestações clínicas sintomáticas nos recém-nascidos são febre, irritabilidade, exantema, edema de membros inferiores, hiperalgesia, dermatose vesicular-bolhosa, meningoencefalite e instabilidade hemodinâmica (TORRES et al., 2016). Alguns casos podem progredir com encefalopatia neonatal e microcefalia (MARINHO et al., 2017). Um acompanhamento de 2 anos de uma coorte de crianças expostas ao vírus durante o período perinatal mostrou atraso no desenvolvimento neurológico global, com baixas taxas de desenvolvimento dos expostos em comparação com controles negativos para infecções (GÉRARDIN et al., 2014).

Quanto às mulheres grávidas infectadas por CHIKV, a literatura contém relatos de abortos espontâneos e morte fetal no útero (sem malformações) antes da 22ª semana de gestação. Para mulheres que dão à luz durante a viremia menstrual (mãe febril com viremia demonstrada durante o parto), o número de cesáreas

aumenta devido ao estresse fetal agudo com frequência cardíaca fetal anormal e, em alguns casos, o mecônio foi demonstrado (LENGLET et al., 2006).

2.5 MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

As doenças infecciosas constituem um grande desafio para a saúde pública, apesar de grandes investimentos e esforços por parte das autoridades de saúde mundiais, ainda é considerada um agravo com limitações no seu controle (WHO, 2009; BARRETO et al., 2011).

No Brasil, as três esferas de governo (federal, estadual e municipal) compartilham a responsabilidade pelo controle da dengue. O nível federal fornece diretrizes para o controle de vetores, aloca recursos para os estados e compra inseticidas e equipamentos, como veículos montados com um pulverizador de ultrabaixo volume para apoiar o controle químico. Os estados auxiliam e supervisionam os municípios, adquirem consumíveis e equipamentos de pequeno porte, como redes e tampas de náilon para caixas d'água ou armadilhas de mosquitos, e reúnem informações sobre os municípios para notificar o MS. O município é responsável por operações como gerenciamento de profissionais e ações de controle de vetores, seguindo recomendações de nível central. Na prática, essa responsabilidade compartilhada pode reduzir a eficiência do controle de vetores (MACIEL-DE-FREITAS; VALLE, 2014).

Sugere-se que o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra todos os sorotipos do vírus da dengue é possível. No entanto, muitos desafios, como formulações tetravalentes, novos correlatos de proteção e proteção a longo prazo, estão associados ao desenvolvimento da vacina contra a dengue (SHRIVASTAVA et al., 2017). A primeira vacina licenciada para dengue no mundo é uma vacina tetravalente viva atenuada (Dengvaxia®) desenvolvida por Sanofi Pasteur (HADINEGORO et al., 2015; LIU; LIU; CHENG et al., 2016). No entanto, Dengvaxia® se destina a uma população de alta prevalência sorológica, de modo a minimizar o potencial risco de dengue grave em um indivíduo soronegativo vacinado (HALSTEAD, 2017). Além desta, várias outras vacinas candidatas à dengue baseadas em vírus purificados inativados, vírus vivos atenuados, vacinas recombinantes de subunidades, vacinas de DNA, vacinas vetoriais, e de *virus-like*

particles (VLPs) estão em diferentes fases de desenvolvimento (SHRIVASTAVA et al., 2017; TORRES; EBERT; PELLEGRINI, 2017).

Zika, a OMS recomenda o uso de repelentes contendo DEET (N, N-dietil-3-metilbenzamida), IR3535 (éster etílico do ácido 3- [N-acetil-N-butil] -aminopropiônico) ou icaridina (1- ácido piperidinocarboxílico, 2- (2-hidroxietil) -1-metilpropilester) (WHO, 2016; GULLAND, 2016).

2.6 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Através da vigilância epidemiológica é possível acompanhar sistematicamente a evolução temporal da incidência dessas arboviroses, comparando-a com os índices de infestação vetorial e dados laboratoriais, além de organizar discussões conjuntas com equipes de controle de vetores, assistência e todas as instâncias de prevenção e controle dessas doenças, visando à adoção de medidas capazes de reduzir sua magnitude e gravidade (BRASIL, 2017).

Os principais objetivos: (i) investigar oportunamente os óbitos suspeitos ou confirmados, mediante identificação de seus determinantes e definição de estratégias para aprimoramento da assistência aos casos, evitando que novos óbitos ocorram; (ii) reduzir a magnitude de ocorrências, através da identificação precoce de áreas com maior número de casos, no intuito de realizar ações de prevenção, controle e organização da assistência; (iii) detectar precocemente a circulação viral e mudança no padrão de sorotipos através de monitoramento; (iv) construir, manter e alimentar os sistemas de informações, possibilitando o acompanhamento de tendências e à construção de indicadores epidemiológicos para apoiar estudos e pesquisas voltadas ao aprimoramento da vigilância e controle; (v) monitorar a ocorrência de casos graves de dengue, manifestações atípicas e casos crônicos de chikungunya, ocorrência de Zika em gestantes e casos de manifestações neurológicas provavelmente relacionados à infecção prévia por estes agentes; (vi) fornecer indicadores epidemiológicos apoiando a definição de grupos e áreas prioritárias para uso de novas tecnologias (BRASIL, 2017).

2.6.1 Notificação

De acordo com a Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, dengue, chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser comunicado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica. Já os óbitos suspeitos, são de notificação compulsória imediata, a ser realizada em até 24 (vinte e quatro) horas a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou evento de Saúde Pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível, e posteriormente, devem ser inseridos no Sinan. Esse serviço deverá informar imediatamente o caso à equipe de controle vetorial local, para a adoção das medidas necessárias ao combate do vetor (BRASIL, 2017).

A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan online), através da Ficha de Notificação/Investigação de dengue e chikungunya. Os casos de Zika devem ser notificados na ficha de notificação/conclusão e inseridas no Sinan Net. Até que se tenha um sistema de informação que permita uma única entrada de dados para as três doenças, cada uma deve ser digitada conforme a suspeita inicial, e se descartada para essa suspeita e confirmada para outra doença, o caso deve ser encerrado no Sinan como descartado e outra notificação deve ser inserida para o agravo confirmado (BRASIL, 2017).

Os casos de malformação congênita devem ser notificados e investigados conforme normas estabelecidas no documento “Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância”. Os casos de manifestações neurológicas suspeitos de infecção prévia por arboviroses devem ser informados por meio de instrumento específico, o “Manual de Vigilância Sentinela de casos das Arboviroses Neuroinvasivas”. Em situações epidêmicas, a coleta e o fluxo dos dados devem permitir o acompanhamento da curva da doença, com vistas ao desencadeamento e avaliação das medidas de controle. Os casos graves devem ser investigados, preferencialmente durante o período de internação (BRASIL, 2017).

2.6.2 Encerramento de Casos

Os casos devem ser encerrados oportunamente, em até 60 dias após a data da notificação. Os dados de notificação, investigação e resultados dos exames

laboratoriais específicos, juntamente com a análise da situação epidemiológica, subsidiarão o diagnóstico final, considerando-se as definições de caso. Nos períodos epidêmicos, recomenda-se avaliar a capacidade local para investigar 100% dos casos notificados. Em situações nas quais esse procedimento for inviável, pode-se investigar os primeiros casos de uma área nova, casos graves de dengue, manifestações atípicas de chikungunya, casos de chikungunya em idosos, além de gestantes e recém-nascidos de mães virêmicas próximo ao parto. Para Zika, recomenda-se investigar os primeiros casos de uma área, 100% das gestantes, de recém-nascidos e crianças até três anos de idade. Também devem ser investigados 100% dos casos suspeitos de manifestações neurológicas e óbitos de dengue, chikungunya e Zika. Para os demais casos, em momentos epidêmicos, deve-se preencher apenas a Ficha de Notificação, permitindo que se mantenham as análises de tendência, grupos etários predominantes e localidades prioritárias (BRASIL, 2017).

2.6.3 Sistema De Informação Dos Agravos De Notificação (SINAN) E Sistema De Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC)

O SINAN tem como objetivo apoiar o processo de investigação e subsidiar a análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória por meio da coleta, transmissão e disseminação de dados gerados rotineiramente. Seu uso é regulamentado, desde 1998 em todo o País e a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal é obrigatória. Existem duas versões desse sistema: 1. versão Sinan-Net de 2007 a 2010; e 2. Sinan online a partir de dezembro de 2010 (BRASIL, 2011b).

Já o SINASC objetiva reunir informações epidemiológicas referentes aos nascimentos em todo o território nacional. É considerado Nascimento Vivo “a expulsão ou extração completa do corpo da mãe de um produto de concepção que, independentemente da duração da gravidez, depois da separação, respire ou apresente qualquer outro sinal de vida, tal como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária, estando ou não cortado o cordão umbilical e estando ou não desprendida a placenta. Cada produto de um nascimento que reúna essas condições se considera como uma criança viva” (BRASIL, 2011b).

A Declaração de Nascido Vivo é o documento padrão de uso obrigatório em todo o território nacional, para a coleta dos dados sobre nascidos vivos e agrega informações sobre as características das mães, condições e características dos recém-nascidos e dos partos, bem como a realização de atenção pré-natal (BRASIL, 2011b). Em avaliação prévia, o Sinasc foi considerado com qualidade adequada, mostrando-se aceitável quanto à completude, representativo, oportuno, estável e capaz de atender ao objetivo de subsidiar o planejamento da assistência materno-infantil (OLIVEIRA et al., 2016).

O MS com o objetivo de garantir a alimentação contínua do SINAN e SINASC condiciona a transferência de recursos financeiros específicos aos municípios e estados, sendo que a falta de alimentação de dados localmente por mais de 60 dias acarreta na suspensão dos mesmos (BRASIL, 2011b).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o perfil epidemiológico de mulheres notificadas para dengue, chikungunya e Zika, e a ocorrência de anomalias congênitas no estado de Pernambuco entre 2015 e 2018.

3.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil epidemiológico de mulheres notificadas para dengue, chikungunya e Zika.
- Mapear os casos de infecções ocasionadas por arboviroses em mulheres no período gestacional.
- Caracterizar o perfil epidemiológico dos casos confirmados de microcefalia em recém-nascidos.
- Descrever a ocorrência de nascidos vivos com anomalias congênitas, frente os sistemas de dados públicos de vigilância.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Esta pesquisa pode ser classificada como um estudo retrospectivo, descritivo, exploratório de análise quantitativa dos dados de casos confirmados de mulheres notificadas para dengue, Zika e chikungunya no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018, além da ocorrência de anomalias congênitas no mesmo período. O estudo foi realizado utilizando o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia) e do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) os quais foram obtidos através da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) e tem a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS-UFPE, CAAE 81288417.1.0000.5208, número do parecer: 2.532.324, em anexo.

4.2 LOCAL E DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no estado de Pernambuco, que está localizado no centro-leste da região Nordeste e que possui 185 municípios. Ocupa uma área territorial de 98.076,021 km². É o sétimo estado mais populoso do Brasil, com a população residente, estimada em 9.496.924 habitantes (IBGE, 2018).

Inicialmente, foram realizados estudos descritivos e testes de hipóteses dos casos confirmados de mulheres notificadas para dengue, Zika e chikungunya, realizado a partir de dados do SINAN. Os casos que atendem ao critério como suspeitos para as arboviroses são registrados na Ficha de investigação que possui a caracterização da doença, incluindo dados laboratoriais e a sua classificação final (dengue e Chikungunya) e na Ficha de notificação (Zika), que abrange variáveis relativas à pessoa, tempo e lugar. Os dados coletados pela vigilância da doença são inseridos no SINAN, que subsidia a análise dos dados de vigilância epidemiológica (BRASIL, 2014).

As participantes do estudo foram descritas de acordo com as características sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Das variáveis

sociodemográficas, foram extraídas do banco de dados: idade categorizada em anos (<20, 20-29, 30-39, 40-59, >60); etnia/cor referida (branca, parda, preta, amarela, indígena, ignorado); município de residência categorizado em mesorregiões e trimestre da gestação (1º, 2º, 3º, ignorado). Os dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais pesquisados foram: critério de confirmação (laboratorial, clínico-epidemiológico, em investigação, ignorado) e presença/ausência de sintomas para dengue, chikungunya ou Zika.

No RESP-Microcefalia, foi realizado um estudo descritivo dos casos confirmados de microcefalia no mesmo período. Algumas características demográficas foram avaliadas, tais como: idade da gestante no momento da detecção e município de residência categorizado em mesorregiões. Além disso considerou-se o critério de confirmação diagnóstica e o período gestacional.

No SINASC, foi realizado um estudo transversal, onde os seguintes dados foram coletados: duração e tipo de gravidez, idade materna, etnia e sexo do recém-nascido, peso ao nascer e tipo de anomalia congênita. As variáveis analisadas foram: duração da gravidez, dividida em três categorias: prematuro: menos de 37 semanas; termo: 37 semanas a 41 semanas e 6 dias; e pós-termo: mais de 42 semanas; idade materna, dividida em três categorias: menos de 19 anos, entre 19 e 40 anos e maiores de 40 anos; etnia, dividida em cinco categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena; tipo de gravidez, dividido em três categorias: gravidez única, gêmeos, trigêmeos ou mais; sexo, dividido nas categorias masculino e feminino.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Casos confirmados para dengue, Zika e chikungunya em mulheres residentes no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018;
- Casos confirmados para microcefalia no mesmo período;
- Nascidos vivos no estado de Pernambuco, no mesmo período.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Casos procedentes de outros estados e notificados em Pernambuco;

- Casos incompletos referentes à data de nascimento e idade, ou com informação incoerente destas;
- Informações duplicadas no mesmo período;
- Gestações com duração inferior a 22 semanas e recém-nascidos com peso inferior a 500g.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no programa SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20, considerando duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada uma análise descritiva, gerando medidas de tendência central, dispersão e frequências, e verificou-se a normalidade da distribuição dos dados por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov; na segunda etapa, foi realizada uma estatística analítica bivariada, comparando proporções e fazendo as associações entre os arbovírus e outras variáveis da amostra verificadas por meio do teste X^2 (qui-quadrado). Em todos os testes estatísticos, o nível de significância de 5% foi utilizado como referência, mas para uma melhor compreensão do nível de significância, os valores de p estavam sempre disponíveis. No segundo artigo, as frequências absoluta e relativa foram verificadas e um *odds ratio* foi estabelecido. Uma avaliação da associação estatística foi testada pelo teste do qui-quadrado no mesmo programa. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi relatado para a obtenção de indicadores e indicadores de vigilância em saúde (prevenção).

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1 - EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ARBOVIRUSES INFECTED WOMEN AND OCCURRENCE OF MICROCEPHALY IN PERNAMBUCO, BRAZIL.

Original Article

Epidemiological profile of arboviruses infected women and occurrence of microcephaly in Pernambuco, Brazil.

Keilla Maria Paz e Silva^{1,2,3,*}, Nathalya Oliveira Vila Nova³, Liciane Xavier Eurico de Alencar³, Leonardo de Aquino Linhares³, Adrya Lúcia Peres¹, Etenildo Dantas Cabral⁴, Flávia Regina Gonçalves de Araújo^{2,5} and Mario Ribeiro de Melo-Junior^{1,6}

¹ Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE). Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária, Recife-PE, 52171-011, Brazil; adryaperes@hotmail.com (A.L.P.B.M.)

² Medical Faculty of Olinda (FMO). Rua Doutor Manoel de Almeida Belo, 1333 – Bairro Novo, Olinda-PE, 53030-030, Brazil.

³ Central Laboratory of Public Health "Dr. Milton Bezerra Sobral" (LACEN-PE). Rua João Fernandes Vieira – Boa Vista, Recife-PE, 50050-290, Brazil; nathalyavilanova@gmail.com (N.V.N.); licixe@hotmail.com (L.X.E.A.); leonardo.linhares@ufpe.br (L.A.L.)

⁴ Department of Anatomy, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida da Engenharia, 185-297 - Cidade Universitária, Recife-PE, 50740-600, Brazil; etenildo@gmail.com (E.D.C.)

⁵ Department of Prosthesis and Buco-Facial Surgery, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida Professor Artur de Sá, 329-481 - Cidade Universitária, Recife-PE, 52171-011, Brazil; flavia_regina@hotmail.com (F.R.G.A.)

⁶ Department of Pathology, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária, Recife-PE, 50740-600, Brazil; mariormj@gmail.com (M.R.M.-J.)

Address for correspondence:

*Keilla Maria Paz e Silva

Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA),
Federal University of Pernambuco (UFPE).

Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária,
Recife-PE, 52171-011, Brazil.

Tel.: +55 81 993076494

E-mail: keilla_silva@hotmail.com

Abstract:

Background: Several arboviruses have been circulating in the Northeast of Brazil, including dengue virus (DENV), chikungunya virus (CHIKV) and Zika virus (ZIKV), transmitted by Aedes mosquitoes. The epidemic caused is of great relevance to public health, since it is concentrated in an area of Brazil where these arboviruses are significant threats.

Objectives: To evaluate epidemiological profile of arboviruses infected women (DENV, CHIKV and ZIKV) and occurrence of microcephaly in Pernambuco - Brazil in the period from 2015 to 2018, through epidemiological surveillance systems.

Methods: Were analyzed two public databases to provide information on basic demography, laboratory data, diagnostic confirmation criteria and signs and symptoms of patients with infection

confirmed by DENV, CHIKV or ZIKV and confirmed cases of microcephaly. In addition to data on the gestational period for infections confirmed by DENV and CHIKV. SES-PE

Results: In 2016, DENV (50.3%), CHIKV (76.7%) and ZIKV (85.4%) predominated. The most prevalent age group for DENV and CHIKV was between 20-29 years, in contrast we had a considerable number of cases over the age of 40 years. The Recife Metropolitan Region with the highest number of confirmed cases. There was no significant difference ($p > 0.05$) between notification of DENV and CHIKV in pregnant women regarding gestation time. Data on schooling were incomplete, besides that in the notifications of ZIKV the variable "pregnant" was not fulfilled. In 2015 there was a higher percentage of cases confirmed for microcephaly (59.5%), data showed 95.7% of cases were detected in the third trimester of gestation.

Conclusions: These findings emphasize the need to strengthen surveillance systems and record keeping for a better and more detailed profile.

Keywords: Arbovirus infections; Microcephaly; Pregnant; Epidemiology; Public health surveillance.

Introduction

Dengue viruses (DENV, genus *Flavivirus*), chikungunya (CHIKV, genus *Alphavirus*) and Zika (ZIKV genus *Flavivirus*) are transmitted to humans mainly through the *Aedes aegypti* mosquito.¹ And over the past 50 years, these arboviruses cause a host of illnesses have gained in importance because of their ability to expand geographically due to many and complex factors, such as urbanization, climate change, land-use changes, human mobility, and vector range expansion² in addition to rapidly affecting a large population contingent.³

The overall incidence of DENV increased 30-fold in recent years⁴ and areas with predominant circulation of a single serotype of DENV changed to co-circulation of different viral serotypes.⁵ Additional mosquito-borne viruses, including CHIKV and ZIKV, have spread successfully to geographic areas where only DENV epidemics were reported.⁵⁻¹⁰ A good epidemiological surveillance is crucial for the detection of outbreaks and for estimating the disease burden in order to introduce measures to reduce public health risks.

In the early 1980s,¹¹ it was implemented in Brazil a surveillance information system of reportable diseases, SINAN, and since then, DENV has been a compulsory reportable disease. In endemic countries, routine DENV surveillance is essential for monitoring disease trends, as it allows decision-makers and health systems to have timely information on which to act when necessary. Some studies have revealed considerable under-reporting in national surveillance systems in these regions, limiting their ability to quantify the incidence or provide reliable estimates of future trends.^{12,13} With the onset of the CHIKV outbreak, the established dengue system was rapidly adapted to receive CHIKV.¹⁴ From 2016, with the launch of version 3.0 of Sinan online, the notified and investigated cases of DENV and CHIKV began to be registered in a single file, in order to integrate and improve the data collection of each one.¹⁵ In that same year, the acute disease by the ZIKV happened to be of national compulsory notification through SINAN NET. In view of the change in the pattern of occurrence of microcephaly and/or central nervous system changes possibly associated with congenital infection in Brazil in 2015, an online form was created, called the Public Health Event Registry (RESP-Microcephaly) for the reporting of suspected cases of microcephaly.

For this report, we have analyzed the epidemiological surveillance data from 2015-2018 to describe the epidemiology of these arboviruses and the occurrence of microcephaly in Pernambuco, Brazil.

Methods

Study design and Ethics statement

The confirmed case data were collected retrospectively from Surveillance Information System (Sistema de Informações de Agravos de Notificação [SINAN]) and RESP-Microcephaly¹⁶ via the State Secretary of Public Health of Pernambuco. DENV and CHIKV infections case notification included information about the gestational period and laboratory results, however, this information was not available for ZIKV cases.

The experimental protocols were submitted and approved by the Ethics Research Committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Pernambuco, (CAAE 81288417.1.0000.5208), opinion number: 2,532,324 on March 8, 2018 in accordance with National Health Council Resolution No. 466 of December 12, 2012. No primary data were collected, and informed consent was not required.

Location and Study Population

Pernambuco is located in the center-east of the Northeast region and has 185 municipalities, occupying a territorial area of 98,076,021 km. It is the seventh most populous state in Brazil, with the resident population, estimated at 9,496,924 inhabitants (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]).¹⁷ The study population included incident cases of confirmed infections in women by DENV, CHIKV and ZIKV from the state of Pernambuco notified to SINAN between January 2015 and April 2018 and confirmed cases of microcephaly notified to the RESP-Microcephaly between October 2015 and April 2018.

Data Sources

SINAN aims to insert and disseminate mandatory reporting data at all three levels of government (Federal, State and Municipal) in real-time, providing rapid and thorough data for analysis and decision-making. Its tasks are the collection, transmission and dissemination of routinely generated data, providing information to analyze the morbidity profile of the population.

RESP-Microcephaly is an online form developed for the purpose of recording public health emergencies, considering that the vigilance actions related to these events need to be carried out with urgency, thus allowing the consolidation and characterization of the emergency.

Case definitions

CHIKV. Standard Pan American Health Organization chikungunya fever case definitions and clinical classification were used.¹⁸ Confirmed case: a suspect case with any of the following CHIK specific tests: viral isolation; detection of viral RNA by RT-PCR; detection of IgM in a single serum sample (collected during acute or convalescent phase) or four-fold increase in CHIKV-specific antibody titers (samples collected at least two to three weeks apart). During an epidemic, all patients need not be subjected to confirmatory tests as above. An epidemiologic link can be sufficient.

ZIKV. Confirmed case of ZIKV disease: Patient who meets the criteria for a suspected case and has laboratory confirmation of recent ZIKV infection, with presence of: ZIKV RNA or ZIKV antigen in serum samples or other specimens (e.g., urine, saliva, tissue, whole blood, or cerebrospinal fluid (CSF); or positive anti-ZIKV IgM antibodies and plaque reduction neutralization test (PRNT) for ZIKV titers ≥ 10 in the absence of titers for others flaviviruses; or in cases of death, molecular detection of the viral genome in autopsy tissue (fresh or in paraffin) with in situ hybridization tests.¹⁹ After one case is confirmed by RT-PCR in a municipality, non-risk patients may be diagnosed by clinical definition.²⁰

DENV. There are currently two WHO case definitions used: the 1997 classification (dengue fever (DF), dengue haemorrhagic fever (DHF), and dengue shock syndrome (DSS))²¹ and the 2009 case classification (dengue without warning signs (D), dengue with warning signs (DWS), and severe dengue (SD))²² Each country has since adapted these definitions in line with their national experience.²³ In case of outbreaks all first suspected cases must be confirmed, afterwards just by epidemiological association; therefore, it might be collected 10% of suspected cases and 100% of severe dengue cases.^{23,24}

MICROCEPHALY. In accordance with the definitions established in Brazil's Surveillance and Response Protocol²⁵ there are four groups within the operational definitions for notification and epidemiological investigation:

Group 1: Identification of fetus with changes in the central nervous system, during pregnancy:

Notification cases: Fetus presenting at least one of the following criteria for central nervous system abnormalities identified on ultrasonographic examination: presence of cerebral calcifications and/or presence of ventricular changes and/or at least two of the following signs of posterior fossa alterations: cerebellar hypoplasia, cerebellar vermis hypoplasia, posterior fossa enlargement greater than 10 mm, and agenesis/hypoplasia of corpus callosum.

Group 2: Identification of abortions suggestive of congenital infection:

Notification cases: abortion of a pregnant woman with clinical suspicion and / or laboratory result compatible with acute exanthematous disease during pregnancy.

Group 3: Identification of stillbirth suggestive of congenital infection:

Notification cases: stillbirths of pregnant women with clinical suspicion and / or laboratory results compatible with acute exanthematous disease during pregnancy, which presents: head circumference measurement less than or equal to -2 standard deviations, for gestational age and sex, according to Intergrowth table, when possible be measured or presenting congenital anomalies of the central nervous system, in addition to severe structural malformations.

Group 4: Identification of NB with microcephaly:

There are two criteria for notification cases: First, NB younger than 37 weeks of gestational age, with a head circumference measurement of less than -2 standard deviations, according to the Intergrowth table, for gestational age and sex. Second, NB with 37 weeks or more of gestational age had a cephalic perimeter of less than or equal to 31.5 centimeters for girls and 31.9 centimeters for boys, equivalent to less than -2 standard deviations for the age of neonates and sex, according to the (World Health Organization [WHO]) table. As criteria for final classification, the cases notified should be classified according to the results of the specific imaging and laboratory tests:

If confirmed by imaging test (ultrasonography, computed tomography or magnetic resonance imaging): Case confirmed as NB with microcephaly suggestive of being related to congenital infection) - case notified that presents changes suggestive of congenital infection by any imaging method, without laboratory results.

If confirmed by laboratory criteria: 1. Case confirmed as NB with microcephaly suggestive of being related to congenital TORCH infection: case notified as microcephaly and presenting specific and conclusive laboratory diagnosis for syphilis, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus or herpes simplex, identified in samples of the newborn and/or the mother. 2. Confirmed case as NB with microcephaly suggestive of being related to ZIKV infection: case notified as microcephaly and presenting specific and conclusive laboratory diagnosis for ZIKV, identified in RN and/or mother samples.

Data were analyzed using apparent disease for the three arboviruses, including cases clinically confirmed (clinical diagnosis, regardless of laboratory confirmation) and laboratory confirmed, using the definitions provided by SINAN. For cases of microcephaly, they were confirmed by clinical-epidemiological, radiological and/or laboratory methods, using the definitions provided by RESP-Microcephaly.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 20, considering two steps. In the first one, a descriptive analysis was carried out, generating measures of central tendency, dispersion and frequencies, and verified the normality of data distribution through the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests; in the second one, a bivariate analytical statistic was performed, comparing proportions and making the associations between the arboviruses and other variables of the sample verified by means of the X² (chi-square) test. In all statistical tests,

the significance level of 5% was used as reference, but for a better understanding of the significance level, *p* values were always available.

Results

The SINAN query resulted in 5,851 records of confirmed cases for the three arboviruses in women, including 1,190 DENV and 1,484 CHIKV in pregnant women and 3,177 ZIKV with no information on the gestational period. The RESP-Microcephaly query result in 454 confirmed cases of microcephaly.

During the study period, we observed that in the year 2016 had the highest percentage of confirmed cases (DENV, 50.3%, CHIKV, 76.7% and ZIKV, 85.4%) (Figure 1). There was a statistical association ($p < 0.05$) between the type of arbovirus and some sociodemographic characteristics of women, namely, age, race/ethnicity and mesoregion. In relation to age, DENV and CHIKV were more frequent in the age groups of 20 to 29 (49.4 and 49.6%) and 30 to 39 years (31.8 and 34.8%), whereas ZIKV was more frequent in the age groups of 40 to 59 and ≥ 60 years (36.4 and 20.3%) (Table 1). The race/ethnicity most marked in this population was brown color. Concerning the proportion of arboviruses by state mesoregions, in Recife Metropolitan Region (Região Metropolitana do Recife [RMR]) there were more notifications when compared to the other mesoregions. However, comparing the three arboviruses, DENV was statistically more frequent in Agreste (38%); CHIKV in the RMR (41.6%) and ZIKV in the Zona da Mata (32.5%) (Table 1). Data on schooling were incomplete.

Relationship between diagnostic confirmation criterion, the laboratory was more used for CHIKV (64.6%) and the clinical-epidemiological for DENV (66.1%) and ZIKV (92.2%). The cases under investigation were more frequent for CHIKV (18.8%), however, for ZIKV there were no cases under investigation (Table 2).

There was no significant difference ($p > 0.05$) between notification of DENV and CHIKV in pregnant women regarding gestation time. In both arboviruses, most notification (44.8 and 41.1%) occurred during the second trimester of gestation (Table 3). Data of this nature were not available for ZIKV. Fever, myalgia, headache and retro-orbital pain were statistically more frequent ($p < 0.05$) in cases of DENV (84.6, 55.3, 59.9 and 14%, respectively). There was a trend toward ($p = 0.05$) for vomiting to be more frequent in cases of DENV (17.1%). On the other hand, low back pain and arthralgia were statistically more frequent in cases of CHIKV (15.2 and 50.2%), with a tendency for arthritis as well to be more frequent (11.7%). Infected pregnant women reported presence of exanthema in 51.0% of cases associated with DENV and 55.1% with CHIKV (Table 4). Data of this nature were not available for ZIKV.

The RESP-Microcephaly query result in 454 confirmed cases of microcephaly. During the study period, we observed that in the year 2015 there was a higher percentage of cases confirmed for microcephaly (59.5%), compared to the others (Figure 1). Women who had their fetuses identified with changes in the central nervous system during the gestational period or who had their NB identified with microcephaly were in the age range of 20 to 29 years (46.1%), with median of 24 years. Most cases occurred in RMR (47.1%). Data on schooling were incomplete (Table 5). The diagnostic criteria most used for the cases of microcephaly was radiological (48.9%), followed by laboratory (ZIKV) + radiological. Clinical-epidemiological and laboratory criterion (ZIKV) presented the same percentage (5.1%) (Table 6). Data showed that 30.4% also reported exanthema during the gestational period and 95.7% of cases of microcephaly were detected in the third trimester of gestation (Table 7).

Discussion

In this study, we present the results obtained through the analysis of confirmed cases for arbovirus infections (DENV, CHIKV and ZIKV) and for microcephaly in Pernambuco from January 2015 to April 2018. We observed that in the year 2016 there were a greater number of infections confirmed by DENV, CHIKV and ZIKV. The peak of dengue cases observed in 2016 occurred earlier than that observed in 2015, coinciding with the peaks of ZIKV and CHIKV,²⁶ both detected in the state

by 2015.²⁷⁻²⁹ Serological surveillance studies have found evidence of antibodies to dengue in over 90% of Recife's population.³⁰

Regarding the epidemiological profile of pregnant women exposed to DENV, the most frequent age group was between 20 and 29 years, similar to the average of a cohort study in Rio de Janeiro³¹ and lower than in French Guiana³² and Malaysia.³³ In relation to CHIKV, a recent study in Brazil¹⁵ also showed a predominance in this age group 20 to 39 years (35.8%), in addition to the patients declared to be of the race/ethnicity brown color (47.9%). We have noticed that there have been reports in women under 20 years of age, but there is no field in the notification form to report whether they have already reached menarche. A discrepant finding is that there have been confirmed cases of infection in pregnant women for both DENV and CHIKV with age groups of 40-59 years and over 60 years, two age groups that would have few births. One possible explanation would be inadequate completion of notification forms. We can also observe that ZIKV had a greater predominance in the age group between 40-59 years, being not compatible with women of fertile age.

In relation to the distribution of arbovirus infections through the mesoregions of the state (it is a criterion of regionalization of the IBGE) we observed a larger distribution of the three arboviruses in the RMR, which is the largest and main region of the state, composed of 15 municipalities and an estimated 4.04 million inhabitants in 2017.³⁴ A study conducted between May 2015 and May 2016³⁵ in the same region, detected the end of an epidemic of ZIKV, which was replaced by an epidemic of CHIKV. In our country, climatic and socioeconomic conditions conducive to the spread of the disease, disordered population growth and lack of basic sanitation allow this advance (SVS, 2009a). Although filling the variable "schooling" is not directly related to the system's efficiency in detecting outbreaks and epidemics, it is relevant because it is a socioeconomic variable.

The diagnostic confirmation criterion most used for DENV and ZIKV was clinical and epidemiological, whereas for CHIKV it was the laboratory. In a new epidemic, it is a challenge to define a model to estimate the number of cases. Only population seroepidemiological studies are able to carry out this approach with high precision. There is an internationally shared concept with regard to the epidemiology of epidemics, that during emergent cases the laboratory diagnosis should be performed. Once the viral transmission has been established, the cases can be confirmed as suspected infection based on clinical and epidemiological criteria, without laboratory confirmation,³⁶ which is reserved for severe or atypical cases³⁷.

During pregnancy, the occurrence of arboviruses is an additional concern, since there is possibility of vertical transmission and fetal involvement.³ Gestation time at the time of infection is also an important factor, as it appears that the fetus would be most severely affected by infection by some viruses in early gestation, whereas infection by other agents could cause damage regardless of when the mother became infected.³⁸ Although the embryonic period is considered the greatest risk for multiple complications due to infectious processes, it is known that the central nervous system remains susceptible to complications throughout pregnancy and affects other organs and systems.³⁹ Thus, the timing of infection is important to attribute the causality of congenital malformations.⁴⁰

It is suggested that in the gestational period the clinical manifestations related to these infections are similar to those of the general population, however, there are still studies that specifically address this population profile.³ ZIKV infections are clinically similar to those caused by other arboviruses, such as DENV and CHIKV, which co-circulate in most endemic areas of ZIKV and are also responsible for maternal-fetal involvement.⁴¹ Both DENV and CHIKV infected pregnant women presented similar clinical manifestations, however, some significant differences were found. For DENV, the most reported symptoms include fever, myalgia, headache and retro-orbital pain, and a tendency for vomiting to be more frequent in these cases. In general, the symptoms that were observed with DENV infections in this study are consistent with other reports.⁴²⁻⁴⁴ For CHIKV, the most reported symptoms were low back pain and arthralgia, with a tendency for arthritis. A study with pregnant women in Rio de Janeiro⁴⁵ reported that despite mild clinical symptoms in the mother, ZIKV infection during pregnancy is detrimental to the fetus, since it is associated with death and restriction of fetal growth, in addition to of a spectrum of central nervous system abnormalities. Thus, during pregnancy ZIKV

can cause serious damage to the fetus, but not pregnant women.⁴¹ It is also important to recognize maternal infections due to DENV, since pregnant women are at greater risk of developing severe dengue⁴⁶ and CHIKV infection is also linked to adverse outcomes, particularly associated with fetal loss⁴⁷ and encephalopathy in NB.⁴⁸

Several infections can cause microcephaly, including the pathogens associated with the teratogenic effect, summarized by the acronym TORCH.⁴⁹ Although there is confirmation that ZIKV infection is responsible for severe fetal and neonatal complications, especially microcephaly⁵⁰ it is necessary emphasize the importance of differential diagnosis for DENV, CHIKV and ZIKV in pregnant women regardless of infection confirmed by ZIKV once that the impact of DENV/CHIKV/ZIKV coinfection on this specific population is still unknown, and as far as we know, only one case report in Colombia⁴¹ demonstrated triple arbovirus coinfection during the gestational period without complications or abnormalities. We realize that during the study period, in the year 2015, between October and December, there was an increase in the number of confirmed cases of microcephaly in the state, coinciding, when Brazilian Ministry of Health declared in November 2015, a Public Health Emergency of National Concern, due to changes in the pattern of microcephaly occurrence. A study with (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos [SINASC]) data revealed higher coefficients of microcephaly among live births of mothers with low schooling, black skin color/race, and single women, characteristics that marked lower socioeconomic conditions.³ However, important information, such as education level were missing in most of the notification forms, making it difficult to later evaluate risk by socio-economic situation.

The present study found limitations inherent to the use of retrospective secondary data sources from the surveillance systems for arbovirus and microcephaly in Pernambuco. There is a high proportion of fields in the notification forms that are left blank and/or incomplete, as examples we have the lack of information on the level of schooling of patients and the non-completion of the "pregnant" field in the notification form for ZIKV, and may compromise the analysis of some variables, as well as influence the data on the characterization of the clinical and epidemiological profile of these infections in the state. It is worth mentioning that this limitation of information will directly reflect on the professionals that analyze the occurrence of the disease, hindering the knowledge necessary to manage the epidemiological and clinical profile of the patients and, consequently, the adoption of more effective public policies of control and prevention of these arboviruses. Although these limitations can be observed, one of the major advantages is the possibility of carrying out population-based studies with a low-cost statewide coverage. Based on adequate hypotheses and recognizing the potentialities and limitations of these systems, we can say that they allow us to make available new forms of analysis of the health situation and evaluation of services. The temporality of this research allowed the identification of inconsistencies and incompleteness in the information systems addressed, making evident the need for improvements in the fulfillment of the instruments, using investments in qualifications of the technical teams and their infrastructures.

Conclusions

Given the importance of possible complications caused by arboviruses during the gestational period, we signal the need to strengthen health surveillance systems and their ability to respond promptly to new outbreaks from emerging infectious agents that have potential for a global consequence. Since the loss of opportunity of notification at the closure of the cases brings about damages to the knowledge of the real epidemiological situation of the aggravations in public health, implying the decision making in health. Our results demonstrate that although the incidence of arbovirus cases has decreased, the threat is not gone. Since *Aedes aegypti* circulates in Brazilian cities and currently transmits DENV, CHIKV, ZIKV and Mayaro virus, it is competent to transmit strains of the yellow fever virus. With this spectrum of transmission, a new epidemic is possible.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We gratefully acknowledge the assistance of the State Secretary of Public Health of Pernambuco in making data available.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Rückert C, Weger-Lucarelli J, Garcia-Luna SM, et al. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nat Commun*. 2017;8:1–9. Doi: 10.1038/ncomms15412.
2. Suk JE, Semenza JC. From global to local: Vector-borne disease in an interconnected world. *Eur J Public Health*. 2014;24(4):531–2. Doi: 10.1093/eurpub/cku041.
3. Marinho PS, Cunha AJ, Amim Junior J, Prata-Barbosa A. A review of selected Arboviruses during pregnancy. *Matern Heal Neonatol Perinatol*. 2017;3(1):17. Doi: 10.1186/s40748-017-0054-0.
4. WHO. Global Strategy for Dengue Prevention and Control 2012–2020. World Health Organization. 2012:43. Doi: entity/denguecontrol/9789241504034/en/index.html.
5. Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet*. 2014;384(9954):1571–2. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61977-2.
6. Weaver SC. Arrival of Chikungunya Virus in the New World: Prospects for Spread and Impact on Public Health. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(6):6–9. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002921.
7. Van Bortel W, Dorleans F, Rosine J, et al. Chikungunya outbreak in the Caribbean region, December 2013 to March 2014, and the significance for Europe. *Eurosurveillance*. 2014;19(13):no pagination.
8. Nunes MRT, Faria NR, de Vasconcelos JM, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med*. 2015;13(1). Doi: 10.1186/s12916-015-0348-x.
9. Leparç-Goffart I, Nougairede A, Cassadou S, Prat C, De Lamballerie X. Chikungunya in the Americas. *Lancet*. 2014;383(9916):514. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60185-9.
10. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet*. 2015;386(9990):243–4. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9.
11. Siqueira JBJr, Martelli CM, Coelho GE, Simplicio AC, Hatch DL. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:48–53. Doi: 10.3201/eid1101.031091
12. Runge-Ranzinger S, McCall PJ, Kroeger A, Horstick O. Dengue disease surveillance: an updated systematic literature review. *Trop Med Int Health*. 2014;19:1116–60. Doi: 10.1111/tmi.12333.
13. Shepard DS, Undurraga EA, Lees RS, Halasa Y, Lum LC, Ng CW. Use of multiple data sources to estimate the economic cost of dengue illness in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:796–805. Doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0019.
14. Barbosa JR, Barrado JCS, Zara ALSA, Siqueira Júnior JB. Avaliação da qualidade dos dados, valor preditivo positivo, oportunidade e representatividade do sistema de vigilância epidemiológica da dengue no Brasil, 2005 a 2009. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(1):49-58. Doi: 10.5123/S1679-49742015000100006.
15. Silva NM da, Teixeira RAG, Cardoso CG, Siqueira Junior JB, Coelho GE, Oliveira ESF de. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2018;27(3):e2017127. Doi: 10.5123/s1679-49742018000300003.
16. BRASIL. Portal da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Informações sobre o Sinan (Sistema de Informação Agravos e Notificações) e RESP (Registro de

- Eventos em Saúde Pública), 2016. Available online: <http://portalsinan.saude.gov.br/> (accessed on: 08 November 2018).
17. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas por Cidade e Estado, Pernambuco, Brazil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018. Available online: <https://www.ibge.gov.br/informacoes-por-cidade-e-estado?t=destaques&c=26> (accessed on: 10 December 2018).
 18. Pan American Health Organization. Preparedness and response for chikungunya virus: introduction in the Americas. Washington, DC: PAHO; 2011.
 19. Pan American Health Organization. Guidelines for Surveillance of Zika Virus Disease and Its Complications. Washington, DC: PAHO; 2018.
 20. Rodriguez-Morales AJ, Galindo-Marquez ML, Julian C, et al. Mapping Zika Virus Disease Incidence in Valle Del Cauca. *Infection* 2017, 45 (1), 93–102. Doi: 10.1007/s15010-016-0948-1.
 21. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1997; pp. 84.
 22. World Health Organization. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control; World Health 576 Organization: Geneva, Switzerland, 2009; pp. 1-160.
 23. Sarti E, L’Azou M, Mercado M, et al. A Comparative Study on Active and Passive Epidemiological Surveillance for Dengue in Five Countries of Latin America. *Int. J. Infect. Dis.* 2016, 44, 44–49. Doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.015.
 24. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica, 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009, pp. 813.
 25. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
 26. PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization. Zika - Epidemiological Report. Brazil, 2017. Available online: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-phe-zika-situation-report-bra.pdf>. (accessed on 10 November 2018).
 27. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. *Bol. Epidemiol.* 2015a,46(44),1-9.
 28. Pessoa R, Patriota JV, De Lourdes De Souza M, Felix AC, Mamede N, Sanabani SS. Investigation into an outbreak of dengue-like illness in pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of Zika, Chikungunya, and dengue virus type 1. *Med (United States)*. 2016;95(12):1–9. Doi: 10.1097/MD.00000000000003201.
 29. de Brito CAA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: From hypotheses to evidence. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(5):537–43. Doi: 10.1590/0037-8682-0328-2016.
 30. Castanha PM, Cordeiro MT, Martelli CM, Souza WV, Marques ETJr, Braga C. Force of infection of dengue serotypes in a population-based study in the northeast of Brazil. *Epidemiol. Infect.* 2013,141(5),1080-1088. Doi: 10.1017/S0950268812001367.
 31. Alvarenga CF, Silami VG, Brasil P, et al. Dengue during Pregnancy: A Study of Thirteen Cases. *Am J Infect Dis.* 2009;5(4):298–303. Doi: 10.3844/ajidsp.2009.288.293
 32. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE. Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009,147(1),29-32. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.028.
 33. Ismail NA, Kampam N, Mahdy ZA, Jamil MA, Razi ZR. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2006,37(4),681-683.

34. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas por Cidade e Estado, Recife-Pernambuco, Brazil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018. Available online: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/recife/panorama> (accessed on: 9 December 2018).
35. Magalhaes T, Braga C, Cordeiro MT, et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(11):1–25. Doi: 10.1371/journal.pntd.0006055.
36. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b.
37. de Brito CAA., de Brito CCM., Oliveira AC., et al. Zika in Pernambuco: Rewriting the first outbreak. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(5):553–8. Doi: 10.1590/0037-8682-0245-2016.
38. Wright HTJr. Congenital anomalies and viral infections in infants — the etiologic role of maternal viral infections. *Calif Med*. 1966;345–51.
39. MS. Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS; Ministério da Saúde: Brasília, Brasil, 2017, pp. 158, ISBN 978-85-334-2489-0.
40. Roberts DJ, Frosch MP. Zika and histopathology in first trimester infections. *Lancet*. 2016;388(10047):847–9. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30930-8.
41. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis*. 2016;51:135–8. Doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.017.
42. Fernández E, Smieja M, Walter SD, Loeb M. A predictive model to differentiate dengue from other febrile illness. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–7. Doi: 10.1186/s12879-016-2024-y.
43. Parreira R, Conceição C, Centeno-Lima S, et al. Angola's 2013 dengue outbreak: Clinical, laboratory and molecular analyses of cases from four Portuguese institutions. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(9):1210–5. Doi: 10.3855/jidc.4910.
44. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1584–90. Doi: 10.1093/cid/ciw589.
45. Brasil P, Pereira JPJr, Moreira E, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med*. 2016;375, 2321–2334. DOI: 10.1056/NEJMoa1602412
46. Machado CR, Machado ES, Denis Rohloff R, et al. Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):5–8. Doi: 10.1371/journal.pntd.0002217.
47. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, et al. Congenital chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: A case series. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):386–92. Doi: 10.1093/tropej/fmv051.
48. Gérardin P, Barau G, Michault A, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med*. 2008;5(3):0413–23. Doi: 10.1371/journal.pmed.0050060.
49. Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M. Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):659–94. Doi: 10.1128/CMR.00014-16.Address.
50. Samarasekera U, Triunfol M. Concern over Zika virus grips the world. *Lancet*. 2016;387(10018):521–4. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00257-9

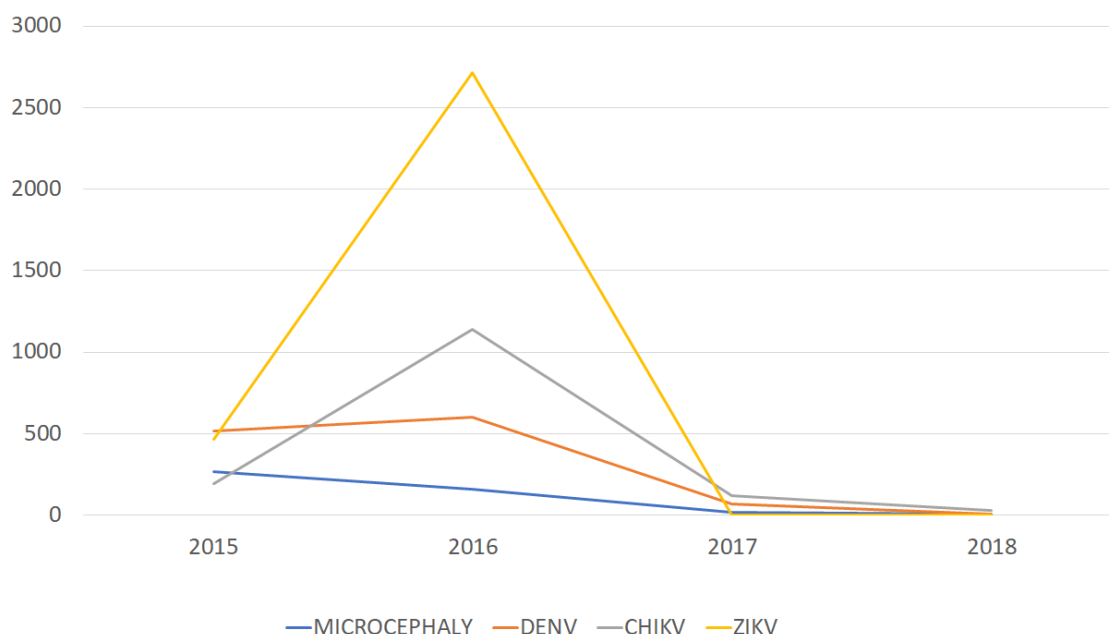


Figure 1. Number of notifications in the state of Pernambuco for cases of microcephaly, DENV, CHIKV and ZIKV between the years 2015 and 2018.

Table 1. Cases confirmed of arboviruses in women in the state of Pernambuco according to some of their sociodemographic characteristics.

Characteristics		Arboviruses						p-Value*
		DENV		CHIKV		ZIKV		
		N	%	N	%	N	%	
Age	< 20	79	6.8	108	7.4	211	7.4	0.00
	20-29	578	49.4	722	49.6	482	16.8	
	30-39	372	31.8	507	34.8	546	19.1	
	40-59	114	9.8	106	7.3	1040	36.4	
	≥ 60	26	2.2	14	1.0	582	20.3	
	Data not available	21	-	27	-	316	-	
Race/Ethnicity	White	220	27.2	219	24.4	148	31.6	0.00
	Brown	545	67.4	623	69.4	241	51.5	
	Black	35	4.3	44	4.9	40	8.5	
	Yellow	4	0.5	7	0.8	1	0.2	
	Indigenous	5	0.6	5	0.6	38	8.1	
	Data not available	381	-	586	-	2.709	-	
Mesoregion	Agreste	452	38.0	412	27.7	857	27.0	0.00
	RMR	488	41.0	618	41.6	1139	35.9	
	São Francisco	59	5.0	25	1.7	101	3.2	

Sertão	87	7.3	147	10.0	46	1.4
Zona da Mata	104	8.7	282	19.0	1034	32.5

*Analyses were by using the chi-square test.

RMR – Região Metropolitana do Recife

Table 2. Diagnostic confirmation criterion of arboviruses in women.

Diagnostic confirmation criterion	Arboviruses						<i>p</i> -Value*
	DENV		CHIKV		ZIKV		
	N	%	N	%	N	%	
Laboratory	367	30.9	959	64.6	248	7.8	0.00
Clinical-epidemiological	786	66.1	247	16.6	2929	92.2	
Investigation	37	3.1	278	18.7	0	0.0	

*Analyses were by using the chi-square test.

Table 3. Confirmed cases of DENV and CHIKV infection in pregnant women according to the gestational period.

Time of gestation	Arboviruses				<i>p</i> -Value*
	DENV		CHIKV		
	N	%	N	%	
1st trimester	239	23.0	362	26.4	0.11
2nd trimester	465	44.8	565	41.1	
3rd trimester	335	32.2	446	32.5	
Data not available	151	-	111	-	

*Analyses were by using the chi-square test.

Table 4. Signs and symptoms of DENV and CHIKV infected patients.

Signs and symptoms		Arboviruses				<i>p</i> -Value*
		DENV		CHIKV		
		N	%	N	%	
Fever	Absent	79	15.4	385	25.9	0.00
	Presence	435	84.6	1099	74.1	
Myalgia	Absent	230	44.7	799	53.8	0.00
	Presence	284	55.3	685	46.2	
Headache	Absent	206	40.1	751	53.0	0.00
	Presence	308	59.9	666	47.0	
Exanthema	Absent	252	49.0	666	44.9	0.10
	Presence	262	51.0	818	55.1	
Vomiting	Absent	426	82.9	1282	86.4	0.05
	Presence	88	17.1	202	13.6	
Nausea	Absent	420	81.7	1247	84.0	0.22
	Presence	94	18.3	237	16.0	
Low back pain	Absent	456	88.7	1259	84.8	0.03
	Presence	58	11.3	225	15.2	
Conjunctivitis	Absent	507	98.6	1442	97.2	0.06
	Presence	7	1.4	42	2.8	
Arthritis	Absent	470	91.4	1311	88.3	0.05
	Presence	44	8.6	173	11.7	
Arthralgia	Absent	306	59.5	706	49.8	0.00
	Presence	208	40.5	711	50.2	
Petechia	Absent	485	94.4	1402	94.5	0.92
	Presence	29	5.6	82	5.5	
Leukopenia	Absent	511	99.4	1466	98.8	0.23
	Presence	3	0.6	18	1.2	
Retro-orbital pain	Absent	442	86.0	1370	92.3	0.00
	Presence	72	14.0	114	7.7	

*Analyses were by using the chi-square test.

Table 5. Cases confirmed of microcephaly in the state of Pernambuco according to some of their sociodemographic characteristics.

Characteristics		Microcephaly Cases	
		N	%
Age*	< 20	80	23.3
	20-29	158	46.1
	30-39	88	25.6
	40-44	17	4.9
	Data not available	111	-
Mesoregion	Agreste	113	24.9
	RMR	214	47.1
	São Francisco	24	5.3
	Sertão	47	10.3
	Zona da Mata	56	12.3

* The age of the pregnant woman in the detection of microcephaly.

RMR – Região Metropolitana do Recife

Table 6. Diagnostic confirmation criterion of microcephaly.

Microcephaly - Diagnostic confirmation criterion	N	%
Clinical-epidemiological	23	5.1
Clinical-epidemiological + Laboratory (ZIKV)	2	0.4
Clinical-epidemiological + Radiological	14	3.1
Laboratory (ZIKV)	23	5.1
Laboratory (ZIKV) + Radiological	168	37
Laboratory (ZIKV) + (STORCH) + Radiological	1	0.2
Laboratory (STORCH) + Radiological	1	0.2
Radiological	222	48.9

Table 7. Confirmed cases of microcephaly according to the gestational period.

Time of gestation	Microcephaly Cases	
	N	%
1st trimester	0	-
2nd trimester	7	1.6
3rd trimester	404	95.7
> 42 weeks	11	2.6
Data not available	32	-

5.2 ARTIGO 2 - AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANOMALIAS CONGÊNITAS E FATORES ASSOCIADOS EM RECÉM-NASCIDOS NO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL.

Short Communication

Avaliação da prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos no estado de Pernambuco, Brasil.

Keilla Maria Paz e Silva^{1,2,3,*}, Nathalya Oliveira Vila Nova³, Liciane Xavier Eurico de Alencar³, Leonardo de Aquino Linhares³, Adrya Lúcia Peres¹, Etenildo Dantas Cabral⁴, Flávia Regina Gonçalves de Araújo^{2,5} and Mario Ribeiro de Melo-Junior^{1,6}

¹ Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Federal University of Pernambuco (UFPE). Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária, Recife-PE, 52171-011, Brazil; adryaperes@hotmail.com (A.L.P.B.M.)

² Medical Faculty of Olinda (FMO). Rua Doutor Manoel de Almeida Belo, 1333 – Bairro Novo, Olinda-PE, 53030-030, Brazil.

³ Central Laboratory of Public Health "Dr. Milton Bezerra Sobral" (LACEN-PE). Rua João Fernandes Vieira – Boa Vista, Recife-PE, 50050-290, Brazil; nathalyavilanova@gmail.com (N.V.N.); licixea@hotmail.com (L.X.E.A.); leonardo.linhares@ufpe.br (L.A.L.)

⁴ Department of Anatomy, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida da Engenharia, 185-297 - Cidade Universitária, Recife-PE, 50740-600, Brazil; etenildo@gmail.com (E.D.C.)

⁵ Department of Prosthesis and Buco-Facial Surgery, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida Professor Artur de Sá, 329-481 - Cidade Universitária, Recife-PE, 52171-011, Brazil; flavia_regina_@hotmail.com (F.R.G.A.)

⁶ Department of Pathology, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco. Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária, Recife-PE, 50740-600, Brazil; mariormj@gmail.com (M.R.M.-J.)

Address for correspondence:

*Keilla Maria Paz e Silva

Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA),
Federal University of Pernambuco (UFPE).
Avenida Professor Moraes Rego – Cidade Universitária,
Recife-PE, 52171-011, Brazil.
Tel.: +55 81 993076494
E-mail: keilla_silva@hotmail.com

Resumo:

Objetivo: Avaliar a prevalência de anomalias congênitas e os fatores associados em recém-nascidos no estado de Pernambuco, no período de 2015 a 2018.

Métodos: Coleta de dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde, no período de 2015 a 2018, no estado de Pernambuco. Foram avaliados a completude dos dados, os indicadores de saúde e as frequências absoluta e relativa das anomalias congênitas. As variáveis analisadas foram: duração e tipo de gestação, idade materna, etnia e sexo do recém-nascido, realizando-se o cálculo do *Odds Ratio* (OR) e de seu intervalo de confiança.

Resultados: No estado de Pernambuco, foram notificados 401.593 nascidos vivos, dos quais 4.578 (1,1%) possuíam algum tipo de anomalia congênita. As malformações congênitas mais encontradas foram as do sistema osteoarticular (37,1%), nervoso (25%) e genital (10,5%). Foi observada associação de anomalias congênitas com nascidos vivos prematuros (OR = 2,31; IC95% 2,16–2,48); idade materna superior a 40 anos (OR = 2,91; IC95% 2,51–3,37), gestações de gêmeos (OR = 1,61; IC95% 1,36–1,92), mulheres de etnia/cor preta (OR = 1,38; IC95% 1,22–1,57) e recém-nascidos do sexo feminino (OR = 0,80; IC95% 0,75–0,85). Quanto à completude das variáveis, houve uma baixa porcentagem de dados deixados em branco ou ignorados.

Conclusões: As anomalias congênitas são causa de morbimortalidade no período neonatal e o seu diagnóstico precoce é importante para o planejamento de recursos dos serviços de saúde especializados.

Palavras-chave: Anomalias congênitas, Prevalência, Recém-nascidos, Morbimortalidade.

Introdução

Anomalias congênitas, também comumente referidas como defeitos congênitos, doenças congênitas ou malformações congênitas, são condições de origem pré-natal que estão presentes no nascimento, potencialmente impactando a saúde, o desenvolvimento e/ou a sobrevivência de um recém-nascido (DESILVA et al., 2016). Além disso, incluem uma alta morbidade e representam uma das principais causas de mortalidade infantil. Sua etiologia está associada a fatores físicos, químicos, biológicos, ambientais ou genéticos (DESILVA et al., 2016). Alguns fatores maternos como idade, estilo de vida, tipo de gravidez, saúde materna, entre outros, têm sido correlacionados à ocorrência de anomalias congênitas (COSTA, 2005).

Anomalias congênitas variam substancialmente em gravidade. Algumas estão associadas a abortos espontâneos, natimortos ou morte no período pós-natal precoce. As mortes globais por anomalias congênitas diminuíram de 750,6 mil em 1990 para 632,1 mil em 2013, com as respectivas taxas de mortalidade padronizadas por idade de 11,0 e 8,7 por 100.000 (NAGHAVI et al., 2015).

As causas das anomalias congênitas são amplas, com muitas permanecendo com a etiologia indeterminada. Anomalias estruturais são frequentemente devidas a erros na embriogênese que ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento fetal. Os períodos críticos de exposição durante a gravidez podem variar de acordo com o sistema do órgão ou tipo de anomalia. No entanto, o primeiro trimestre (idade gestacional entre 1 e 13 semanas) é geralmente considerado o período de maior risco. Medicamentos, agentes infecciosos e toxinas ambientais foram todos implicados como teratógenos; drogas ilícitas e outras exposições maternas também podem perturbar o desenvolvimento fetal e aumentar o risco de uma ou mais anomalias congênitas (KHOURY, 1989). Alguns defeitos estruturais e muitos funcionais são atribuídos a defeitos genéticos subjacentes ou anormalidades cromossômicas. Esses defeitos podem ser devidos a um ou ambos os pais serem portadores genéticos, um ou ambos os pais compartilharem o estado da doença ou a ocorrência de mutações *de novo* (WELLESLEY et al., 2005). O tempo de reconhecimento clínico das principais anomalias varia tanto pelo tipo de defeito como pelo acesso aos cuidados de saúde (DESILVA et al., 2016).

O Ministério da Saúde em 1990, iniciou o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), com o objetivo de coletar informações relativas aos nascimentos ocorridos em todo o território nacional, o que permite a realização de estudos epidemiológicos mais detalhados. Em 1999, foi instituído um novo campo, e nomeado campo 34, que deu a oportunidade de registrar as anomalias congênitas. Quando preenchido, o registro permite a pesquisa da frequência das anomalias e a natureza de sua ocorrência, a fim de criar indicadores confiáveis de saúde e vigilância, o que facilitará o planejamento de políticas de saúde, especificamente o planejamento de políticas de saúde infantil (BRASIL, 2001).

O objetivo deste estudo foi avaliar a completude dos dados, os indicadores de saúde e a prevalência de anomalias congênitas no estado de Pernambuco no período de 2015 a 2018, utilizando

a base de dados do Ministério da Saúde (SINASC), além de analisar possíveis fatores associados as anomalias congênitas.

Métodos

Um estudo transversal, no qual foi utilizado o banco de dados do registro nacional, o SINASC do Ministério da Saúde, no período de 2015 a 2018, no estado de Pernambuco.

Em relação as variáveis analisadas: Duração da gravidez, dividida em três categorias: pré-termo (premature): menos de 37 semanas; termo: 37 semanas a 41 semanas e 6 dias; e pós-termo: mais de 42 semanas; Idade materna, dividida em três categorias: menos de 19 anos, entre 19 e 40 anos e maiores de 40 anos; Etnia, dividida em cinco categorias: branca, preta, amarela, parda e indígena; Tipo de gravidez, dividido em três categorias: gravidez única, gêmeos, trigêmeos ou mais; Sexo neonatal, dividido nas categorias masculino e feminino.

Foram excluídos dados de gestações com duração inferior a 22 semanas e recém-nascidos com peso inferior a 500g.

As anomalias congênitas são registradas no sistema de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas de Saúde (CID) e foram agrupadas em dez categorias baseadas no CID 10 para melhor análise dos dados: cromossomopatias (Q90-99); anormalidades do sistema nervoso (Q00-07); cabeça e pescoço (Q10-18 e Q30-38); sistema respiratório (Q32 e Q33); sistema cardiovascular (Q20-28); sistema digestório (Q39-45); sistema urinário (Q60-64); sistema osteoarticular (Q65-79); sistema genital (Q50-56); e outros como pele e anomalias linfáticas. As frequências absoluta e relativa foram verificadas e um *odds ratio* foi estabelecido. O intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi relatado para a obtenção de indicadores de vigilância em saúde (prevenção).

Este estudo tem a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS-UFPE, CAAE 81288417.1.0000.5208, número do parecer: 2.532.324, em anexo.

Resultados

No período de 2015 a 2018, foram registrados 401.593 nascidos vivos no estado de Pernambuco, dos quais 4.578 apresentaram algum tipo de anomalia congênita, correspondendo a uma prevalência de 11,4 casos para cada 1.000 nascidos vivos ao longo do período estudado (**Tabela 1**).

Tabela 1. Indicadores de saúde no estado de Pernambuco no período de 2015-2018.

Indicadores	2015-2018
Nascidos vivos	411.552
Nascidos vivos analisados (excluindo os ignorados, <22 semanas e <500g)	401.593
% Prematuridade (n)	11,3 (45.243)
% Termo (n)	84,7 (340.349)
% Pós-termo (n)	4 (16.001)
% de mães <19 anos (n)	14,8 (59.507)
% de mães >40 anos (n)	1,5 (6.096)
% de participação em sete ou mais consultas de pré-natal (n)	65,1 (261.418)
% de participação em menos de três consultas de pré-natal (n)	6,3 (25.206)
% de anomalias congênitas (n)	1,1 (4.578)

Na **Tabela 2**, são observadas frequências absolutas e relativas das anomalias descritas no período, de acordo com o sistema efetuado. A maioria (37,1% dos casos registrados) foram malformações no sistema osteoarticular, 25% no sistema nervoso e 10,5% no sistema genital.

Tabela 2. Tipos de anomalias em recém-nascidos no período de 2015 a 2018, Pernambuco.

Tipos de anomalias	n (%)	%
Cabeça e pescoço	367	8
Cromossomopatia	124	2,7
Sistema cardiovascular	186	4,1
Sistema digestivo	106	2,3
Sistema genital	482	10,5
Sistema nervoso	1.143	25
Sistema osteoarticular	1.697	37,1
Sistema respiratório	35	0,8
Sistema urinário	60	1,3
Outros	378	8,2
Total	4.578	100

Ao analisar os fatores que poderiam estar associados a anomalias congênicas, foi encontrada uma maior chance de anomalias em bebês prematuros (OR = 2,31; IC95% 2,16–2,48); em gestantes com idade superior a 40 anos (OR = 2,91; IC95% 2,51–3,37) e em gestações com gêmeos: OR = 1,61; IC95% 1,36–1,92). Com relação à etnia, houve maior prevalência de anomalias congênicas em mulheres negras (OR = 1,38; IC95% 1,22–1,57). Com relação ao sexo, houve menor prevalência no sexo feminino (OR = 0,80; IC95% 0,75–0,85) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Fatores associados com anomalias congênicas no período de 2015 a 2018.

Fatores associados	Sim (n)	Não (n)	OR (IC95%)
Duração da gestação			
À termo	3.393	336.956	1
Prematuro	1.032	44.211	2.31 (2.16-2.48)
Pós-termo	153	15.848	0.95 (0.81-1.12)
Idade materna (anos)			
>19 e <40	3.693	332.297	1
<19	742	58.765	1.13 (1.04-1.23)
>40	191	5.905	2.91 (2.51-3.37)
Etnia da mãe			
Parda	3.436	295.908	1
Branca	823	76.270	0.92 (0.86-1.00)
Preta	264	16.391	1.38 (1.22-1.57)
Amarela	4	1.085	0.31 (0.11-0.84)

Indígena	19	2.132	0.76 (0.48-1.20)
Tipo de gestação			
Única	4.438	389.128	1
Gêmeos	134	7.254	1.61 (1.36-1.92)
Trigêmeos ou mais	2	168	1.04 (0.25-4.20)
Sexo neonatal			
Masculino	2.543	202.899	1
Feminino	1.956	194.102	0.80 (0.75-0.85)

Quanto à completude das variáveis, houve uma baixa porcentagem de dados deixados em branco ou ignorados (**Tabela 4**).

Tabela 4. Completude das variáveis do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.

Variáveis	2015	2016	2017-2018
Idade da mãe	100	100	100
Estado civil	99,6	99,4	99,3
Escolaridade	99,4	99,3	99,2
Número de filhos vivos	99,4	99,2	99
Número de filhos mortos	99,1	99	98,6
Duração da gestação	98	97,8	97,5
Tipo de gravidez	99,9	99,9	99,8
Tipo de parto	99,9	99,9	99,8
Número de consultas de pré-natal	98,9	98,4	98,3
Gênero do recém-nascido	99,9	99,9	99,9
1º minuto de Apgar	99,3	99,2	98,6
5º minuto de Apgar	99,3	99,3	98,7
Etnia	99	98,7	98,5
Peso ao nascer	99,9	99,9	99,9
Presença de anomalia congênita	99,8	99,7	99,7

Discussão

Considerando que o SINASC é uma fonte de dados sobre as populações materno-infantil de extrema importância, alguns estudos têm sido realizados no Brasil e no exterior com o objetivo de

avaliar a confiabilidade e a integralidade das informações contidas nas declarações de nascidos vivos (NORTHAM; KNAPP, 2006; PAIVA et al., 2011; ZOLLINGER; PRZYBYLSKI; GAMACHE, 2006).

A prevalência de anomalias congênitas foi de 1,1 para cada 1.000 nascidos vivos, uma incidência menor do que a descrita por Marques-de-Faria et al. em 2004 na população brasileira (1,4–5%), e maior do que a encontrada por Bonifácio et al. em 2011, revelando a subnotificação dos casos.

Uma informação importante para o planejamento e implementação de programas que atendem pacientes com essas condições e suas famílias é a caracterização dessas anomalias congênitas. Em média, ocorrem três milhões de nascimentos por ano no Brasil, dos quais cerca de 60 mil têm anomalias congênitas (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

Durante o período do estudo, houve predomínio de recém-nascidos com malformações do sistema osteoarticular, seguido por malformações no sistema nervoso e genital, achados que se assemelham aos encontrados em outros estudos nacionais (PINTO; NASCIMENTO, 2007; RAMOS et al., 1981; GUERRA, 2006). As malformações osteoarticulares podem estar relacionadas à facilidade com que é diagnosticada, uma vez que são visíveis durante o exame físico no momento do nascimento (COSME; LIMA; BARBOSA, 2017).

Um maior risco estatístico de anomalias congênitas foi identificado em bebês prematuros do que naqueles nascidos após 37 ou mais semanas de gestação, corroborando com os dados observados em outro estudo (RAMOS et al., 1981).

Uma chance maior de anomalias congênitas foi encontrada em gestações de gêmeos, pois de acordo com alguns autores, ter gêmeos é uma causa importante de defeitos congênitos. O maior número de casos de anomalias congênitas em gravidezes múltiplas pode ser explicado, em parte, por erros em divisões celulares (fatores genéticos) e por fatores ambientais no útero, constrição da banda amniótica ou umbilical por exemplo (GUERRA, 2006; LEITE et al., 2001; DUTRA, 1996; LEAL et al., 2004).

A idade alta está relacionada a um maior número de complicações perinatais. Em nosso estudo, um alto número de neonatos com anomalias congênitas, foi verificado em mulheres com faixa etária acima de 40 anos. Doenças como diabetes e hipertensão tendem a aparecer com maior frequência em indivíduos mais velhos. Assim, as gestações em mulheres mais velhas têm maior incidência de diabetes, hipertensão arterial e, conseqüentemente, uma alta probabilidade de complicações perinatais, como o aborto, anomalias congênitas, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e partos prematuros, entre outros. Para acompanhar melhor essas gestações, consideradas de alto risco, há a necessidade de serviços de saúde especializados e a realização de exames pré-natais para avaliação morfológica, estudos genéticos, no seguimento dessas gestantes em risco (SOUZA et al., 2010; OTTO; OTTO; FROTA-PESSOA, 2004; OLIVEIRA, 2014).

No período neonatal, as anomalias congênitas estão associadas à morbimortalidade infantil, o que torna importante o diagnóstico precoce para o planejamento e alocação de recursos especializados em serviços de saúde (pré-natal, natal e pós-natal).

Referências

1. Bonifácio CM, Rodrigueiro DA. Distribuição e prevalência das principais cromossomopatias em humanos e análise do procedimento de aconselhamento genético: estudo retrospectivo dos pacientes atendidos no ambulatório de genética do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. *REB*. 2011;4:1-39.
2. Costa CM. Perfil das malformações congênitas em uma amostra de nascimentos no município do Rio de Janeiro 1999-2001 [Master's thesis]. Rio de Janeiro (RJ): Fiocruz; 2005.
3. DeSilva M., Munoz FM., Mcmillan M., et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34(49):6015–26. Doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.047.
4. Dutra MG. Prevención primaria de los defectos congénitos. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 1996.

5. Guerra FA. Avaliação das informações sobre defeitos congênitos no município do Rio de Janeiro através do SINASC [PhD thesis]. Rio de Janeiro (RJ): IFF/Fiocruz; 2006.
6. Khoury MJ. Epidemiology of birth defects. *Epidemiol Rev* 1989;11:244–8.
7. Leal MC, Gama SG, Campos MR, Cavalini LT, Garbayo LS, Brasil CL, et al. Factors associated with perinatal morbidity and mortality in a sample of public and private maternity centers in the city of Rio de Janeiro, 1999-2001. *Cad Saude Publica*. 2004;20 Suppl 1:S20-33.
8. Leite JC, Stein NR, Troviscal LP, Giugliani R. Programa de monitoramento de defeitos congênitos: experiência do estudo colaborativo latino-americano de malformações congênitas no HCPA. *Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul*. 2001:290-3.
9. Luquetti DV, Koifman RJ. Quality of birth defect reporting in the Brazilian Information System on Live Births (SINASC): a comparative study of 2004 and 2007. *Cad Saude Publica*. 2010;26:1756-65.
10. Marques-de-Faria AP, Ferraz VE, Acosta AX, Brunoni D. Clinical genetics in developing countries: the case of Brazil. *Community Genet*. 2004;7:95-105.
11. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–71.
12. Northam S, Knapp TR. The reliability and validity of birth certificates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35:3-12.
13. Oliveira CI. Incidência, fatores de risco e consequências de defeitos congênitos em recém-nascidos e natimortos [thesis]. São José do Rio Preto (SP): Unesp; 2014.
14. Otto PS, Otto PA, Frota-Pessoa O. *Genética: humana e clínica*. 2nd ed. São Paulo: Roca; 2004.
15. Paiva NS, Coeli CM, Moreno AB, Guimarães RM, de Camargo Júnior KR. Brazilian live birth information system: a review study. *Cien Saude Colet* 2011;16 (Suppl 1):S1211-20.
16. Pinto CO, Nascimento LF. Prevalence study of birth defects in Vale do Paraíba, São Paulo, Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25:233-9.
17. Ramos JL, Laurindo VM, Vaz FA, Araújo J, Zuccolotto M, Corradini HB, et al. Congenital malformation: prospective study of two years in three maternity hospitals. *Pediatrics*. 1981;3:20-8.
18. Souza JC, Solarewicz MM, Mordaski RY, Passoni CR, PereiraFerrari L, Mikami LR. Chromosomal syndromes: a review. *Cad da Esc de Saúde*. 2010;1:1-12.
19. Wellesley D, Boyd P, Dolk H, Pattenden S. An aetiological classification of birth defects for epidemiological research. *J Med Genet* 2005;42:54–7.
20. Zollinger TW, Przybylski MJ, Gamache RE. Reliability of Indiana birth certificate data compared to medical records. *Ann Epidemiol* 2006;16:1-10.

6 CONCLUSÕES

No presente estudo, podemos concluir que:

Houve uma caracterização adequada do perfil epidemiológico de mulheres notificadas para dengue, chikungunya e Zika, uma vez que nossos achados reforçam a importância do monitoramento efetivo das três arboviroses no estado de Pernambuco, principalmente na Região Metropolitana do Recife onde os percentuais foram de 41%, 41,6% e 35,9% respectivamente.

Nosso estudo estabeleceu a linha de base, entre 2015 e 2018, um período de circulação desses três vírus no Brasil, contribuindo para a vigilância dos efeitos desses agentes nas gestantes, uma vez que demonstramos que 44,8% (DENV) e 44,1% (CHIKV) relataram a infecção no segundo trimestre gestacional. Isso evidencia a capacidade que a doença representa, requerendo atenção especial no atendimento pelos serviços de saúde.

A avaliação das anomalias congênitas e os fatores associados em recém-nascidos permitiu verificar que 1,1% possuíam algum tipo de anomalia congênita, sendo a osteoarticular (37,1%) a mais prevalente. Como fatores associados, temos: nascidos vivos prematuros, idade materna superior a 40 anos, gestações de gêmeos, mulheres de etnia/cor preta e recém-nascidos do sexo feminino. Uma vez que as anomalias são causa de morbimortalidade no período neonatal, é importante o diagnóstico precoce para o planejamento dos serviços de saúde.

Considerando os achados deste trabalho, a implementação de medidas específicas, nos serviços de saúde, como a priorização no atendimento, na investigação de casos e coleta de exames específicos, já adotadas pelo Ministério da Saúde para as gestantes, devem ser mantidas e reforçadas. Ações de prevenção à exposição ao vetor devem ser incorporadas no Programa de Saúde da Mulher, principalmente no atendimento pela atenção primária com o respectivo acompanhamento e monitoramento da gestante na ocorrência de sintomas, por meio da integração da vigilância e assistência em saúde.

7 PERSPECTIVAS

Em relação a este trabalho, pretendemos ainda realizar uma revisão sistemática e uma meta-análise das literaturas publicadas para descrever e resumir práticas epidemiológicas, descobertas e percepções relacionadas a estudos de soroprevalência de dengue, chikungunya e Zika, que se expandiram rapidamente em todo o mundo nos últimos anos.

A fim de ampliar os estudos na área de infecção por arboviroses e como sugestão para trabalhos futuros, nós recomendamos pesquisas sorológicas na população de Pernambuco com o objetivo de identificar a distribuição dessas doenças e medir o seu impacto.

REFERÊNCIAS

- ABUSHOUK, A. I.; NEGIDA, A.; AHMED, H. An updated review of Zika virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 84, p. 53-58, Nov. 2016.
- ALEXANDER, N. et al. Multicentre prospective study on dengue classification in four South-east Asian and three Latin American countries. **Tropical Medicine & International Health**, v. 16, n. 8, p. 936-948, 2011.
- ALIOTA, M. T. et al. Culex pipiens and Aedes triseriatus mosquito susceptibility to Zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 10, p. 1857-1859, 2016.
- ALTHOUSE, B. M. et al. Role of monkeys in the sylvatic cycle of chikungunya virus in Senegal. **Nature Communications**, v. 9, n. 1046, 2018.
- AMRAOUI, F. et al. Culex mosquitoes are experimentally unable to transmit Zika virus. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 35, 2016.
- ARAÚJO, T. V. B. et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 12, p. 1356-1363, Dec. 2016.
- ARGOLO, A. F. et al. Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1-7, May 2013.
- AYRES, C. F. Identification of Zika virus vectors and implications for control. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, p. 278-279, 2016.
- BARJAS-CASTRO, M. et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. **Transfusion**, v. 56, n. 7, p. 1684-1888, Jul. 2016.
- BARRETO, M. L. et al. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. **The Lancet**, v. 377, n. 9780, p. 1877-1889, May 2011.
- BARZON, L. et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 10, p. 1, Mar. 2016.
- BEARCROFT, W. G. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 50, p. 442-448, 1956.
- BEATTY, M. E. et al. Health economics of dengue: A systematic literature review and expert panel's assessment. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, p. 473-488, 2011.

BESHARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, 2014.

BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, Apr. 2013.

BOCANEGRA, C. et al. Imported cases of Chikungunya in Barcelona in relation to the current American outbreak. **Journal of Travel Medicine**, 2016.

BOORMAN, J. P; PORTERFIELD, J. S. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 50, n. 3, p. 238–242, 1956.

BORGHERINI, G. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 11, p. 1401-1407, Jun. 2007.

BOWEN, J. R.; ZIMMERMAN, M. G.; SUTHAR, M.S. Taking the defensive: Immune control of Zika virus infection. **Virus Research**, v. 254, p. 21-26, 2017.

BRADY, O. J. et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 8, p. 1-15, Aug. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle de Epidemias de Dengue**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de análise de situação de saúde. **Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo**. Brasília, DF, 2011b. Disponível em: <http://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/sites/88/2015/11/inst_dn.pdf>. Acesso em: 10 dezembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_unificado.pdf>. Acesso em: 12 dezembro 2018.

BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **New England Journal Of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, Dec. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>>. Acesso em: 14 dezembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017.pdf>>. Acesso em: 15 dezembro 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Arboviroses**, 2019. Disponível em: <https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_186fe26158fb4248971560b16567f538.pdf> Acesso em: 10 fevereiro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica: **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: criança. 2011a. Available from: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/DENGUE_DIAGN%C3%93STICO_E_MANEJO_CL%C3%8DNICO_CRIAN%C3%87AS_2011_MINIST%C3%89RIO_DA_SA%C3%9ADE.pdf> Acesso em: 10 janeiro 2019.

BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 537-543, Out. 2016.

BRIGHTON, S. W.; PROZESKY, O. W.; DE LA HARPE, A. L. Chikungunya virus infection. A retrospective study of 107 cases. **South African Medical Journal**, v. 63, p. 313–315, 1983.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 653-660, Jun. 2016.

CAMPOS, G. S. et al. First detection of Chikungunya virus in breast milk. **The Pediatric Infectious Diseases Journal**, v. 36, p. 1015–1017, 2017.

CAMPOS, G. S., BANDEIRA, A. C., SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.

CAO-LORMEAU et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, Apr. 2016.

CAO-LORMEAU, V.-M.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p. 1571-1572, Nov. 2014.

CARRINGTON, L. B.; SIMMONS, C. P. Human to Mosquito Transmission of Dengue Viruses. **Frontiers In Immunology**, v. 5, p. 1-8, Jun. 2014.

CDC [CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION]. **Centers for Disease Control and Prevention**: Chikungunya virus. Disponível em: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/united-states-2016.html>. Acesso em: 11 janeiro 2019.

CHEN, C. I. et al. Comparative pathogenesis of epidemic and enzootic Chikungunya viruses in a pregnant Rhesus macaque model. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, p. 1249–1258, 2010.

CHOUIN-CARNEIRO, T. et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, Mar. 2016.

CLETON, N. 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, Nov. 2012.

COFFEY, L. et al. Chikungunya Virus–Vector Interactions. **Viruses**, v. 6, n. 11, p. 4628-4663, Nov. 2014.

COLOGNA, R.; RICO-HESSE, R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. **Journal of Virology**, v. 77, n. 7, p. 3929 –3938, Apr. 2003.

CORMAN, V. M. et al. Assay optimization for molecular detection of Zika virus. **Bulletin of The World Health Organization**, v. 94, n. 12, p. 880-892, Apr. 2016.

CUNHA, R. V.; TRINTA, K. S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, p. 523-531, Aug. 2017.

DIAGNE, C. T. et al. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 492, 2015.

DE PAULA FREITAS, B, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in salvador, Brazil. **Journal of the American Medical Association-Ophthalmology**, v. 134, p. 529–535, 2016.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509-520, Sep. 1952.

DOTTERS-KATZ, S. K. et al. Chikungunya Fever Obstetric Considerations on an Emerging Virus. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 70, n. 7, p. 453-457, 2015.

DOUGHTY, C. T.; YAWETZ, S.; LYONS, J. Emerging Causes of Arbovirus Encephalitis in North America: Powassan, Chikungunya, and Zika Viruses. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 2, Feb. 2017.

DUFFY, M. 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, Jun. 2009.

ENSERINK, M. Infectious diseases—Chikungunya: No longer a Third World disease. **Science**, v. 318, n. 5858, p. 1860-1861, 2007.

EPELBOIN, Y. et al. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 11, p. 1–22, 2017.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 7, p. 601-604, Feb. 2016.

FAYE, O. et al. One-step RT-PCR for detection of Zika virus, **Journal of Clinical Virology**, v. 43, n. 1, p. 96-101, 2008.

FERNANDES, C. et al. Dengue during Pregnancy: A Study of Thirteen Cases. **American Journal of Infectious Diseases**, v. 5, n. 4, p. 288-293, Apr. 2009.

FERNANDES, R. S. et al. Culex quinquefasciatus from Rio de Janeiro Is not competent to transmit the local Zika virus. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 9, 2016.

FERREIRA-DE-BRITO, A. et al. First detection of natural infection of Aedes aegypti with Zika virus in Brazil and throughout South America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 10, p. 655-658, Oct. 2016.

FIGUEIREDO, L. T. M. Dengue in Brazil during 1999–2009: A review. **Dengue Bulletin**, v. 34, p. 6-12, Dec. 2010.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**44, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011.

FRIEDMAN, E. E. et al. Symptomatic Dengue Infection during Pregnancy and Infant Outcomes: A Retrospective Cohort Study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, p. 1-8, Oct. 2014.

FRITZELL C. et al. Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v.12, n.7, p. 1-29, 2018.

FRUMENCE, E. et al. The south pacific epidemic strain of Zika virus replicates efficiently in human epithelial A549 cells leading to IFN- β production and apoptosis induction. **Virology** 2016, v. 493, p. 217–226, Jun. 2016.

GAMARNIK, A. V., ANDINO, R. Switch from translation to RNA replication in a positive-stranded RNA virus. **Genes & Development**, v. 12, n. 15, p. 2293-2304, 1998.

GÉRARDIN, P. et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. **Plos Medicine**, v. 5, n. 3, p. 413-423, Mar. 2008.

GÉRARDIN, P. et al. Perceived morbidity and community burden after a Chikungunya outbreak: the TELECHIK survey, a population-based cohort study. **BMC Medicine**, v. 9, n. 5, 2011.

GÉRARDIN, P. et al. Neurocognitive Outcome of Children Exposed to Perinatal Mother-to-Child Chikungunya Virus Infection: The CHIMERE Cohort Study on Reunion Island. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. 1-14, Jul. 2014.

GOULD, E. et al. Emerging arboviruses: Why today? **One Health**, v. 4, p. 1-13, Dec. 2017.

GO, Y. Y.; BALASURIYA, U. B.; LEE, C. K. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. **Clinical and Experimental Vaccine Research**, v. 3, p. 58–77, 2014.

GOURINAT, A-C. et al. Detection of Zika Virus in Urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-86, Jan. 2015.

GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Medical and Veterinary Entomology**, v. 18, n. 3, p. 215-227, Sep. 2004.

GREGORY, C. et al. Modes of transmission of Zika virus. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, 2017.

GRISCHOTT, F. et al. Non-vector borne transmission of Zika-Virus: A systematic review. **Travel Medicine and Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 313-330, 2016.

GUEDES, D. R. et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. **Emerging Microbes & Infections**, v. 6, 2017.

GULLAND, A. Genetically modified mosquitos may be used in fight against Zika. **British Medical Journal**, v. 352, p.1-1, Feb. 2016.

GUO, X. X. et al. *Culex pipiens quinquefasciatus*: a potential vector to transmit Zika virus. **Emerging Microbes & Infections**, v. 5, n. 9, Sep. 2016.

GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*, v. 8, n. 12, p. 7-16, Dec. 2010.

HADINEGORO, S. R. et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1195–1206, 2015.

HALL-MENDELIN, S. et al. Assessment of local mosquito species incriminates *Aedes aegypti* as the potential vector of Zika virus in Australia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 9, 2016.

HALSTEAD, S. B. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. **Science**, v. 239, n. 4839, p. 476-481, Jan. 1988.

HALSTEAD, S. B. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. **Vaccine**, v. 35, n. 47, p. 6355–6358, 2017.

HAMEL, R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. **Journal of Virology**, v. 89, n. 17, p. 8880-8896, Jun. 2015.

HAMEL, R. et al. Zika virus: Epidemiology, clinical features and host-virus interactions. **Microbes and Infection**, v. 18, n. 7-8, p. 441–449, 2016.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347–1350, Sep. 2009.

HEINZ, F. X.; STIASNY, K. The antigenic structure of Zika virus and its relation to other Flaviviruses: implications for infection and immunoprophylaxis. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, 2017.

HENNESSEY, M. Zika virus spreads to new areas — region of the Americas, May 2015–January 2016. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, p. 55–58, 2016.

HOLMES, E.; TWIDDY, S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 3, n. 1, p. 19-28, May 2003.

HOLTZMAN, M. GOLDEN, W.; SHEFFIELD, J. Zika virus infection in the pregnant woman. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 61, n. 1, p. 177-185, Mar. 2018.

HONEIN, M. A. et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. **Journal of the American Medical Association**, v. 317, n. 1, p. 59-68, Jan. 2017.

HUANG Y. J. et al. Culex species mosquitoes and Zika virus. **Vector Borne and Zoonotic Diseases**, v. 16, n. 10, p. 673–676, 2016.

HUANG, Y.J. et al. Flavivirus-mosquito interactions. **Viruses**, v. 6, n. 11, p. 4703–4730, 2014.

HUANG, B. et al. Complete coding sequence of a case of Chikungunya virus imported into Australia. **Genome Announcements**, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estatísticas por Cidade e Estado, Pernambuco, Brazil: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/informacoes-por-cidade-e-estado?t=destaques&c=26>> Acesso em 13 janeiro 2019.

JOHNSON, B. W. et al. Evaluation of commercially available Chikungunya virus immunoglobulin M detection assays. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, p. 182–192, 2016a.

JOHNSON, B. W.; RUSSELL, B. J.; GOODMAN, C. H. Laboratory diagnosis of Chikungunya virus infections and commercial sources for diagnostic assays. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 5, p. S471–S474, 2016b.

KASHYAP, R. S. et al. Diagnosis of Chikungunya fever in an Indian population by an indirect enzyme-linked immunosorbent assay protocol based on an antigen detection assay: a prospective cohort study. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 17, p. 291–297, 2010.

KAWASHIMA, K. D. et al. Complete genome sequence of chikungunya virus isolated in the Philippines. **Genome Announcements**, v. 2, n. 3, 2014.

KENDRICK, K.; STANEK, D.; BLACKMORE, C. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: transmission of chikungunya virus in the continental United States—Florida, 2014. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 63, p. 1137, 2014.

KLEMA, V. J., PADMANABHAN, R., CHOI, K. H. Flaviviral replication complex: coordination between RNA synthesis and 5'-RNA capping. **Viruses**, v. 7, n. 8, p. 4640–4656, Aug. 2015.

KRAUER, F. et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barre syndrome: systematic review. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 1, 2017.

KUNO G. et al. Vertebrate reservoirs of arboviruses: Myth, synonym of amplifier, or reality? **Viruses**, v. 9, n. 7, p. 1–28, 2017.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232–1239, Aug. 2008.

LANCIOTTI, R. S. et al. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, p. 545–551, 1992.

LAOPRASOPWATTANA, K. et al. Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal–fetal transmission, southern Thailand, 2009–2010. **Epidemiology & Infection**, v. 144, p. 381–388, 2015.

LEE, I. et al. Probing molecular insights into Zika virus–host interactions. **Viruses**, v. 10, n. 5, p. 1–26, 2018.

LEITMEYER, K. C. et al. Dengue Virus Structural Differences That Correlate with Pathogenesis. **Journal of Virology**, v. 73, n. 6, p. 4738–4777, Jun. 1999.

LENGLET, Y. et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale: Étude dans un contexte d'épidémie en 2005- 2006 à l'île de la Réunion. **Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction**, v. 35, n. 6, p. 578–583, 2006.

LEPARC-GOFFART, I. et al. Chikungunya in the Americas. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 514-514, Feb. 2014.

LIU, Y.; LIU, J.; CHENG, G. Vaccines and immunization strategies for dengue prevention. **Emerging Microbes & Infections**, v. 5, n. 7, Jul. 2016.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H-J.; RICE, C. M. **Fields virology**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2007. p. 1101–52.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55-64, Sep. 2014.

LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; FAILLOUX, A. B. High risk for chikungunya virus to initiate an enzootic sylvatic cycle in the tropical Americas. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 2017.

LUM, F-M.; NG, L. F. P. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral Research**, v. 120, p. 165-174, Aug. 2015.

MACIEL-DE-FREITAS, R.; VALLE, D. Challenges encountered using standard vector control measures for dengue in Boa Vista, Brazil. **Bull World Health Organization**, v. 92, n. 9, p. 685-689, 2014.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 2, p. 139-145, Mar. 1954.

MARINHO, P. S. et al. A review of selected Arboviruses during pregnancy. **Maternal Health, Neonatology and Perinatology**, v. 3, n. 1, p. 1-9, Oct. 2017.

MAYER, S. V.; TESH, R. B.; VASILAKIS, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. **Acta Tropica**, v. 166, p. 155-163, Feb. 2017.

MINER, J. J. et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. **Cell**, v. 165, n. 5, p 1081-1091, 2016.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal Of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951-958, Mar. 2016.

MOREIRA, J. et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 5, p. 296-305, May 2017.

MORO, M. L. et al. Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **Journal of Infection**, v. 65, p. 165–172, 2012.

MORRISON, T. E.; DIAMOND, M. S. Animal models of Zika virus infection, pathogenesis, and immunity. **Journal of Virology**, v. 91, n. 8, Mar. 2017.

MOTTA, I. J. F. et al. Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 11, p. 1101-1103, Sep. 2016.

MOURYA, D. T.; MISHRA, A. C. Chikungunya fever. **Lancet**, v. 368, p. 186–187, 2006.

MUKHOPADHYAY, S.; KUHN R. J., ROSSMANN, M. G. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 1, p. 13-22, 2005.

MUSSO, D., CAO-LORMEAU, V. M., GUBLER, D. J. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? **Lancet**, v. 386, p. 243–244, 2015.

MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70, Jan. 2015.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, 2014.

OLAJIGA, O. M. et al. Chikungunya Virus Seroprevalence and Associated Factors among Hospital Attendees in Two States of Southwest Nigeria: A Preliminary Assessment. **Immunological Investigations**, v. 46, n. 6, p. 552-565, 2017.

OLIVEIRA, W. K. et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 9, p. 242-247, Mar. 2016.

OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S. et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203-218, Oct. 2016.

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

PAHO [THE PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION]. **Dengue**: Guidelines for patient care in the región of the Americas. 2. ed. Washington D.C: Pan American Health Organization, 2016.

PAIXÃO, E. S. et al. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 7, p. 857-865, Jul. 2016.

PASTORINO, B. et al. Development of a TaqMan RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. **Journal of Virological Methods** v. 124, p. 65–71, 2005.

PATTERSON, J.; SAMMON, M.; GARG, M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. **The Western Journal of Emergency Medicine**, v. 17, n. 6, p. 671-679, 2016.

PETERSEN, E. E. et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak — United States, 2016. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 2, p. 30-33, Jan. 2016a.

PETERSEN, E. E. et al. Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016. **MMWR Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 39, p. 1077-1081, 2016b.

PFEFFER, M. et al. Specific detection of chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. **Journal of Veterinary Medicine B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health**. v. 49, p. 49–54, 2002.

POULIOT, S. H. et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 65, n. 2, p. 107-18, 2010.

POWERS, A.M. Re-emergence of chikungunya and o'nyong-nyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. **Journal of General Virology**, v. 81, n. 2, p. 471–479, 2000.

REID, D. W. et al. Dengue Virus Selectively Annexes Endoplasmic Reticulum Associated Translation Machinery as a Strategy for Co-opting Host Cell Protein Synthesis. **Journal of Virology**, n. 92, p. 7, p. 1–19, 2018.

RIBEIRO, C. F. et al. Perinatal Transmission of Dengue: A Report of 7 Cases. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 5, p. 1514-1516, Nov. 2013.

RICHARD, V.; PAOAAFAITE, T.; CAO-LORMEAU, V.-M. Vector Competence of French Polynesian *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* for Zika Virus. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 9, p. 1-8, Sep. 2016.

RIGAU-PÉREZ, J. G.; LAUFER, M. K. Dengue-related deaths in Puerto Rico, 1992–1996: diagnosis and clinical alarm signals. **Clinical Infectious Diseases**, p. 42, n. 9, p. 1241-1246, 2006.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. Zika: the new arbovirus threat for Latin America. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 9, n. 6, p. 684-685, Jul. 2015.

RUDNICK, W. M. D.; HAMMON, W. M. C. D. Newly recognized *Aedes aegypti* problems in Manila and Bangkok, **Mosquitoes News**, v. 20, n. 3 p. 247–249, 1960.

SAIZ, J.-C. et al. Zika Virus: What Have We Learnt Since the Start of the Recent Epidemic? **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p.1-25, Aug. 2017.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.7, 2013.

SCHNEIDER, B. S.; HIGGS, S. The enhancement of arbovirus transmission and disease by mosquito saliva is associated with modulation of the host immune response. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 5, p 400–408, 2008.

SHRIVASTAVA, A. et al. Working towards dengue as a vaccine-preventable disease: challenges and opportunities. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 17, n. 10, p. 1193–1199, Oct. 2017.

SCHWARTZ, O.; ALBERT, M. L. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 7, p. 491-500, Jul. 2010.

SHI, Y.; GAO, G. F. Structural biology of the Zika virus. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 42, p. 443–456, 2017.

SIM, S.; HIBBERD, M. L. Genomic approaches for understanding dengue: insights from the virus, vector, and host. **Genome Biology**, v. 17, n. 1, p. 1-15, Mar. 2016

SLONCZEWSKI, J. L.; FOSTER, J. W. **Microbiology: An evolving Science**. 2. ed. New York: W. W. Norton and Company, 2010.

SOUMAHORO, M. K. et al. Impact of Chikungunya virus infection on health status and quality of life: a retrospective cohort study. **PLoS ONE**, v. 4, 2009.

SRIKIATKHACHORN, A. et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonographic study. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 4, p. 283-290, 2007.

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

STAPLES, J. E.; BREIMAN, R. F.; POWERS, A. M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 942-948, 2009.

SUDEEP, A. B.; PARASHAR, D. Chikungunya: an overview. **Journal of Biosciences**, v. 33, n. 4, p. 443-449, 2008.

TAN, P. C. et al. Dengue Infection and Miscarriage: A Prospective Case Control Study. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 5, p. 1-6, May 2012.

TAN, P. C. et al. Dengue Infection in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 111, n. 5, p. 1111-1117, May 2008.

TANABE, I. S. B. et al. Cellular and Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, p. 1–15, 2018.

TAPPE, D. et al. Cytokine kinetics of zika virus-infected patients from acute to reconvalescent phase. **Medical Microbiology and Immunology**, v. 205, n. 3, p. 269-273, 2016.

THAM, H. W. et al. Viral determinants and vector competence of Zika Virus transmission. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1–11, 2018.

THIBERVILLE, S.-D. et al. Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Research**, v. 99, n. 3, p.345-370, Sep. 2013.

THIBOUTOT, M. M. et al. Chikungunya: A potentially emerging epidemic? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, p. 4, 2010.

TILSTON, N.; SKELLY, C., WEINSTEIN, P. Pan-European Chikungunya surveillance: designing risk stratified surveillance zones. **International Journal of Health Geographics**, v. 8, n. 61, Oct. 2009.

TORRES, J. R. et al. Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 51, p. 85-88, Oct. 2016.

TORRES, I. J.; EBERT, G.; PELLEGRINI, M. Vaccines licensed and in clinical trials for the prevention of dengue. **Humane Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 13, n. 5, p. 1059-1072, 2017.

TSETSARKIN, K. A. et al. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. **Plos Pathogens**, v. 3, n. 12, p. 1895-1906, 2007.

TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; WEAVER, S. C. Interspecies transmission and chikungunya virus emergence. **Current Opinion in Virology**, v. 16, p. 143–150, 2016.

VIENNET, E. et al. Assessing the threat of chikungunya virus emergence in Australia. **Communicable Diseases Intelligence Quartely Reports**, v. 37, n. 2, p. 136-143, 2013.

VILLORDO, S. M. et al. Dengue virus RNA structure specialization facilitates host adaptation. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 1, 2015.

VILLORDO, S. M., ALVAREZ, D. E., GAMARNIK, A. V. A balance between circular and linear forms of the dengue virus genome is crucial for viral replication. **RNA**, v. 16, n. 12, p. 2325–2335, 2010.

WAHID, B., et al. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 58, p. 69–76, 2017.

WEAVER, S. C. Urbanization and geographic expansion of zoonotic arboviral diseases: mechanisms and potential strategies for prevention. **Trends in Microbiology**, v. 21, p. 360–363, 2013.

WEAVER, S. C.; FORRESTER, N. L. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. **Antiviral Research**, v. 120, p. 32-39, Aug. 2015.

WEAVER, S. C., VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 523–540, 2009.

WIKAN, N. et al. Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 141-144, Feb. 2016.

WHITEHEAD, S. S. et al. Prospects for a dengue virus vaccine. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 7, p. 518–528, Jul. 2007.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Arboviroses and Human Disease**. Technical Report Series, v. 369, p. 1-84, 1967.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Arthropod-Borne and Rodent-Borne Viral Diseases**. A report of a WHO scientific group, p. 1–116, 1985.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Dengue**: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Geneva, v. 22, 160p., 2009.
Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>>. Acesso em: 13 dezembro 2018.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Global strategy for dengue prevention and control**, p. 1-43, 2012. Disponível em:<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/5_Dengue_SAGE_Apr2013_Global_Strategy.pdf>. Acesso em: 10 janeiro 2019.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Zika Virus Fact Sheet**. 2016.
Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>>. Acesso em: 13 jun. 2018.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Prevention of sexual transmission of Zika virus: interim guidance update**. Geneva: World Health Organization, 2016a.
Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf. Acesso em: 13 janeiro 2019.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Sexual transmission of Zika virus: current status, challenges and research priorities**. Geneva: World Health Organization, 2017b. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/259583>. Acesso em 21 janeiro 2019.

WHO [WORLD HEALTH ORGANIZATION]. **Dengue and severe dengue**. 2017a. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/http://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/index.html>> Acesso em: 15 janeiro 2019.

WHO. Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys [Internet]. World Health Organization; 2017. <<http://www.who.int/iris/handle/10665/255650>> Acesso em: 05 janeiro 2019.

ZAMMARCHI, L. et al. Recent Chikungunya virus infection in 2 travelers returning from Mogadishu, Somalia, to Italy, 2016. **Emerging Infectious Diseases**, 2016.

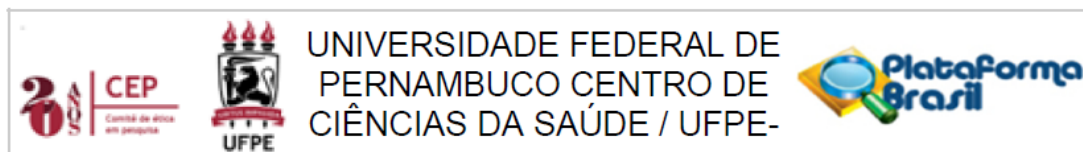
ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, Jun. 2015.

ANEXOS

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS



COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFECÇÕES POR ARBOVÍRUS EM GESTANTES E SEUS RECÉM-NASCIDOS: UMA ANÁLISE SOROEPIDEMIOLÓGICA EM PERNAMBUCO.

Pesquisador: Keilla Maria Paz e Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81288417.1.0000.5208

Instituição Proponente: LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEISO ASAMI

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.532.324

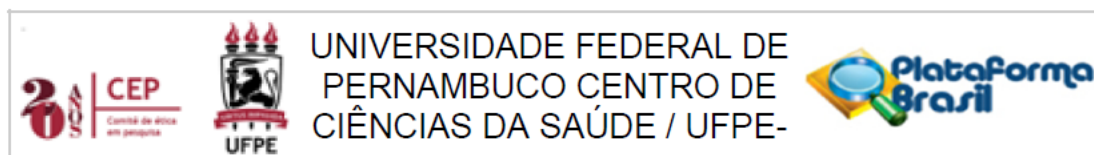
Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Doutorado pertencente ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde, da aluna Keilla Maria Paz e Silva, sob orientação do Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo-Júnior. O projeto propõe um estudo observacional, analítico e transversal com objetivo de valiar o perfil soroepidemiológico de gestantes notificadas com exantemas, relacionando-o com as notificações de microcefalia intra-útero, recém-nascidos ou natimortos no estado de Pernambuco entre 2015 e 2018. Os dados dos casos prováveis de gestantes notificadas com exantemas no Estado de Pernambuco utilizados neste trabalho serão provenientes do SINAN e do FormSus. Serão definidos, através das fichas clínicas, como casos pertinentes a realização da pesquisa gestantes que apresentaram exantemas como sintomatologia principal, que foram notificadas ao SINAN e ao FormSus e os casos notificados de microcefalia intra-útero, recém-nascidos e natimortos e que possuam resultados para o algoritmo laboratorial de amostras suspeitas de microcefalia. Serão excluídos do estudo todos os dados existentes nas fichas clínicas de pacientes não gestantes. A coleta de dados contidos nos sistemas citados será disponibilizada pela Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Os dados obtidos serão armazenados em pastas de arquivos no computador dos pesquisadores, por um período de 5 anos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.532.324

Avaliar o perfil soroepidemiológico de gestantes notificadas com exantemas, relacionando-o com as notificações de microcefalia intra-útero, recém-nascidos ou natimortos no estado de Pernambuco entre 2015 e 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- o Descrever o padrão soroepidemiológico de ocorrência de microcefalias e/ou alterações do sistema nervoso central relacionadas às infecções congênitas no território pernambucano;
- o Investigar os casos de co-infecções ou infecções isoladas congênitas ocasionadas pela Dengue, Chikungunya e Zika vírus;
- o Estabelecer correlações entre asco-infecções ou infecções isoladas pelos arbovírus e as más-formações congênitas nos recém-nascidos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCO

Quebra de sigilo dos dados consultados, bem como o extravio dos mesmos.

BENEFÍCIOS

Elucidar as implicações clínicas nos recém-nascidos de gestantes portadoras de exantemas, possibilitando assim, um diagnóstico preciso antes mesmo do nascimento.

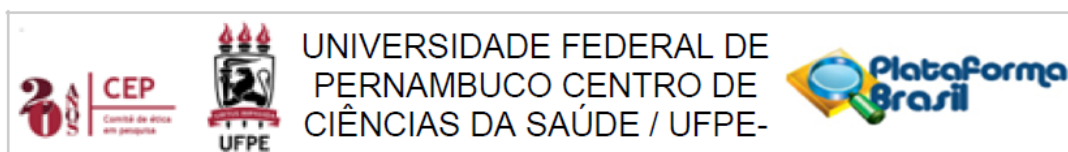
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta uma boa delimitação do tema, embasamento científico inquestionável e descrição da metodologia bastante clara e objetiva. Além disso, o estudo apresenta uma excelente viabilidade. No âmbito ético, o capítulo de riscos e benefícios não foi abordado com a devida importância uma vez que expõe com brevidade e não aborda mecanismos para minimizar os possíveis danos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios apresentados estão de acordo com as normas e recomendações do

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.532.324

CEP.

Recomendações:

Especificar mecanismos para minimizar riscos da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

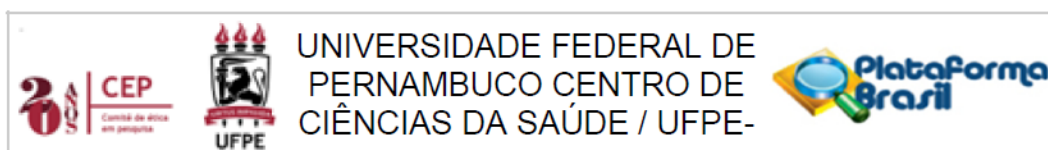
Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE 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/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e 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.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_961459.pdf	19/12/2017 12:25:05		Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.532.324

Outros	Termo.pdf	19/12/2017 12:24:29	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	19/12/2017 12:23:44	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_2017.pdf	19/12/2017 12:01:07	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Outros	Lattes_Keilla_.pdf	18/12/2017 21:50:58	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_SES.pdf	07/11/2017 19:04:15	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Programa_.pdf	07/11/2017 18:55:43	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Outros	Lattes_Mario.pdf	07/11/2017 18:43:58	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_CEP_.pdf	07/11/2017 18:37:37	Keilla Maria Paz e Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 08 de Março de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

Ficha de Notificação/Investigação para dengue e febre de chikungunya.
Disponível em:
http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Dengue/Ficha_DE_NGCHIK_FINAL.pdf

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DENGUE E FEBRE DE CHIKUNGUNYA				
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 <i>Ae. aegypti</i> que apresente febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e apresente duas ou mais das seguintes manifestações: náuseas, vômitos, exantema, mialgias, cefaléia, 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.				
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		
	2	Agravado/doença 1- DENGUE 2- CHIKUNGUNYA		
	3	Data da Notificação		
	4	5	Município de Notificação	
Notificação Individual	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		
	7	Data dos Primeiros Sintomas		
	8	Nome do Paciente		
	9	Data de Nascimento		
Dados de Residência	10	(ou) Idade		
	11	Sexo M - Masculino F - Feminino		
	12	Gestante		
	13	Raça/Cor		
Dados clínicos e laboratoriais	14	Escolaridade		
	15	Número do Cartão SUS		
	16	Nome da mãe		
	17	18	Município de Residência	
Dados clínicos	19	Distrito		
	20	Bairro		
	21	Logradouro (rua, avenida,...)		
	22	Número		
Dados laboratoriais	23	Complemento (apto., casa, ...)		
	24	Geo campo 1		
	25	Geo campo 2		
	26	Ponto de Referência		
Dados clínicos	27	CEP		
	28	(DDD) Telefone		
	29	Zona		
	30	País (se residente fora do Brasil)		
Dados clínicos	31	Data da Investigação		
	32	Ocupação		
	33	Sinais clínicos		
	34	Doenças pré-existent		
Dados laboratoriais	35	Data da Coleta da 1ª Amostra (S1)		
	36	Data da Coleta da 2ª Amostra (S2)		
	37	Exame PRNT Data da Coleta		
	38	Resultado		
Dados laboratoriais	39	Sorologia (IgM) Dengue Data da Coleta		
	40	Resultado		
	41	Exame NS1 Data da Coleta		
	42	Resultado		
Dados laboratoriais	43	Isolamento Data da Coleta		
	44	Resultado		
	45	RT-PCR Data da Coleta		
	46	Resultado		
Dados laboratoriais	47	Sorotipo		
	48	Histopatologia		
	49	Imunohistoquímica		

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

Ficha de Notificação Individual para ZIKA

Disponível

em:

http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/NINDIV/Notificacao_Individual_v5.pdf

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO		Nº
FICHA DE NOTIFICAÇÃO				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 1 - Negativa 2 - Individual 3 - Surto 4 - Inquérito Tracoma ☐			
	2 Agravado/doença			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
Notificação Individual	8 Nome do Paciente			9 Data de Nascimento
	10 (ou) Idade 1 - Hora 2 - Dia 3 - Mês 4 - Ano	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante 1-1ºTrimestre 2-2ºTrimestre 3-3ºTrimestre 4- Idade gestacional Ignorada 5-Não 6- Não se aplica 9-Ignorado	13 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9- Ignorado
	14 Escolaridade 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 à 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	
Notificação de Surto	17 Data dos 10º Sintomas do 1º Caso Suspeito		19 Local Inicial de Ocorrência do Surto 1 - Residência 2 - Hospital / Unidade de Saúde 3 - Creche / Escola 4 - Asilo 5 - Outras Instituições (alojamento, trabalho) 6- Restaurante/ Padaria 7 - Eventos 8 - Casos Dispersos no Bairro 9- Casos Dispersos Pelo Município 10 - Casos Dispersos em mais de um Município 11 - Outros Especificar	
	18 Nº de Casos Suspeitos/Expostos			
Dados de Residência	20 UF	21 Município de Residência	Código (IBGE)	22 Distrito
	23 Bairro		24 Logradouro (rua, avenida,...)	Código
	25 Número	26 Complemento (apto., casa, ...)		27 Geo campo 1
	28 Geo campo 2		29 Ponto de Referência	30 CEP
	31 (DDD) Telefone		32 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Periurbana 9 - Ignorado	33 País (se residente fora do Brasil)
	Município/Unidade de Saúde			
Notificante	Nome		Função	Assinatura
	Notificação		Sinan NET	SVS 17/07/2006

DADOS COMPLEMENTARES
(ANOTAR TODOS OS DADOS DISPONÍVEIS NO MOMENTO DA NOTIFICAÇÃO)

Notificação Individual	01	Data da coleta da 1ª amostra da sorologia	02	Data da coleta da 1ª amostra de outra amostra	03	Especificar tipo de exame :		
	04	Óbito ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado			05	Contato com caso semelhante ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	06	Presença de exantema ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	07	Data do início do exatema	08	Presença de petéquias ou sufusões hemorrágicas ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		
	09	Foi realizado líquor ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	10		Resultado da bacterioscopia :			
Notificação Surto	11	O paciente tomou vacina contra agravo notificado neste impresso? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	12	Data da última dose tomada	13	Ocorreu hospitalização ? 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	14	Data da hospitalização
	15	UF	16	Município do hospital	Código (IBGE)		17	Nome do hospital
Local prov. infecção							Código	
	18 Hipóteses diagnósticas no momento da notificação 1ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____ 2ª Hipótese Diagnóstica - CID 10: _____							
19 Local provável de infecção (classificação provisória) País: _____ UF: _____ Município: _____ Distrito: _____ Bairro: _____								

Dados Complementares/ Notificação

SVS 17/07/2006