



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
ZIKA E CHIKUNGUNYA E ATENDIDOS NO HOSPITAL DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

**ARACAJU
2019**

JÉSSICA SILVEIRA DE ALMEIDA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
ZIKA E CHIKUNGUNYA E ATENDIDOS NO HOSPITAL DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Monografia apresentada pela discente Jéssica Silveira de Almeida ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe como um dos pré-requisitos para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida.

Coorientadora: MSc. Camilla Natália Oliveira Santos

**ARACAJU
2019**

JÉSSICA SILVEIRA DE ALMEIDA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS
ZIKA E CHIKUNGUNYA E ATENDIDOS NO HOSPITAL DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Monografia apresentada como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em Medicina à comissão
julgadora da Universidade Federal de Sergipe.

Aprovada em __, _____ de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Roque Pacheco de Almeida

Examinador

Examinador

PARECER:

A Deus que gerou o sonho
e a todos os que sonharam comigo.

AGRADECIMENTOS

Nas páginas a seguir, está descrita uma porção do fruto de várias horas de trabalho. Contudo, não tenho dúvidas de que esta parte foi a mais difícil de fazer. E nisto de voltar para agradecer, minha mente vai fazendo um looping, as frases entrecortam-se e me lembro de fragmentos das histórias que me trouxeram aqui. No meu discurso de oradora na formatura do terceiro ano do ensino médio, na parte final, pedi licença à plateia para virar as costas para o público e virar de frente para o futuro: meus colegas. Hoje, depois de uma longa jornada (que ainda não terminou), sinto-me impelida a fazer o inverso, olhar para trás, para o passado, e agradecer a todos que estiveram comigo nestes momentos.

O pré-âmbulo é extenso, mas não podia deixar ausente deste texto minhas marcas de escrita que são o resultado do amor e dedicação de dona Maria Fátima, mulher forte, inteligente, determinada, mulher de vanguarda, mulher que me acalma e inspira. David Leite, meu pai, incentivou, aconselhou, meu pai que é meu pastor, meu exemplo quando o mundo está em falta deles. Agradeço a meus pais pelo meu maior presente: minha inspiração profissional, minha maior e melhor companheira, que me vê por dentro, que arranca minhas melhores gargalhadas e com quem quero dividir todos os momentos da minha vida, minha irmã, que eu poderia chamar de Dra Jênnifer, mas que é sempre minha Kika para os dias bons e ruins, o grande amor da minha vida.

Gratidão aos meus avós, de quem sinto sempre saudade e permeiam tanto a memória (Antônio Merêncio e Ozenilde), quanto são meus amigos e fiéis companheiros de gargalhadas e conselhos, Delci e Gilson. E tanto uns quanto outros me deram uma grande família engraçadíssima, amorosa e grande incentivadora. Muito obrigada a todos.

Carrego comigo a força do meu povo, então preciso agradecer à Quinta Igreja de Itabuna (Bahia) que me apoiou em oração e amor, nos 5 anos de pré-vestibular e nestes anos de graduação, cuidando dos meus pais, sustentando meu sonho, enxugando minhas lágrimas e me impulsionando. Aos meus amigos tão pacientes Lyvan, Felipe Félix, João Antônio, Roberto Almeida, Gustavo, Rafaela e Arthur, Tâmara, José Lucas e todos os outros de Itabuna. Amigos que recebi de Deus em Santo Antônio de Jesus, Bahia, e amigos que recebi aqui: André e Jonilson, Diego, Galileu, rondonistas Tai e Dani. Gratidão aos meus amores de antes e de agora que me fizeram a mulher que sou.

Muita gratidão aos professores que me trouxeram até aqui: professores do Colégio Batista de Itabuna, professores do Colégio da Polícia Militar de Itabuna (ambos Bahia), professores da graduação. Sem dúvida, são os professores que aprumam e aperfeiçoam nossas asas para o vôo. Que Deus seja favorável a vocês, conferindo o justo reconhecimento e dignidade que a profissão merece.

Agradeço ao meu orientador, Roque Pacheco que tem me ensinado a praticar uma medicina cuidadosa, atenta. Agradeço com repetições à minha coorientadora, Camilla: muito, muito, muito obrigada pela paciência no ensino, pela renúncia do seu tempo, dedicando-o a mim e com esmero em cada momento.

Aos meus pacientes que me lapidaram de forma extraordinária e ora foram meu livro mais fiel, ora me ensinaram sem dizer uma palavra sequer. Aos residentes amados e àqueles que mais de perto trilharam esse caminho comigo: Lucas Amadeus, Cynthia Feitosa, Matheus Teixeira, Mayara Lícia, Bruno Xavier, Andreia Gama e Lucas Arruda, meu coração escolheu vocês para cuidar e serem meus cúmplices de vida. Muito obrigada!

E minha maior e inescrutável gratidão: ao meu Deus. Àquele que me amou incondicionalmente, que me escolheu e me chamou. Que me redimiou, sustenta e que insiste diariamente no relacionamento comigo. Ao Autor e Consumador da minha fé, de Quem provém “toda boa dádiva e todo dom perfeito”.

E ao terminar esse looping, descubro que talvez eu tenha me esquivado deste momento para evitar as lágrimas que correm em minha face ao lembrar. E vou me valer delas para pedir perdão, caso eu tenha esquecido de alguém.

Senhor, extraia do mais profundo do meu ser, toda minha gratidão.

Para que todos vejam, e saibam, e considerem, e juntamente entendam que a mão do Senhor fez isto, e o

Santo de Israel o criou.

Isaías 41:20. Bíblia Sagrada

RESUMO

Arboviroses são doenças endêmicas em todo o mundo, produzidas por um grupo de vírus denominados arbovírus, transmitidos por artrópodes do gênero *Aedes*. Dentre as mais circulantes no Brasil estão as atribuídas aos vírus da Zika (ZIKV), Chikungunya (CHIKV) e dengue (DENV) que têm se apresentado como problema de saúde pública e têm impacto em vários setores da sociedade. As múltiplas formas de veiculação dos vírus, ampla gama de sintomatologias associadas, assim como a inespecificidade dos sintomas, torna o diagnóstico clínico um desafio e a complementação dos exames laboratoriais, uma necessidade. Recentemente, além da associação destes vírus à síndromes e condições crônicas – como microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e poliartrite –, casos de coinfeção entre ZIKV e CHIKV têm sido encontrados. Frente a importância de reconhecer as nuances existentes entre os quadros clínicos destas arboviroses e diante da baixa existência de dados que os caracterize, no estado de Sergipe, este trabalho objetivou traçar o perfil epidemiológico dos pacientes infectados pelos vírus Zika e Chikungunya atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. A partir da coleta de material biológico, foi realizado o diagnóstico para ZIKV e CHIKV por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real e por teste sorológico ELISA. Informações clínico epidemiológicas foram coletadas por meio de entrevista semiestruturada. Foi observado grande número de pacientes sintomáticos em pessoas infectadas pelo CHIKV em relação às infectadas pelo ZIKV, assim como grande incidência em pacientes do sexo feminino. A sintomatologia apresentada por pacientes infectados por apenas um vírus e pacientes coinfectados foi similar. O quadro clínico que se destacou foi presença de febre, mialgia e artralgia; e algumas destas sintomatologias se apresentaram em progenitores de pacientes portadores de microcefalia. Este trabalho traz subsídios para um melhor entendimento dos aspectos epidemiológicos envolvidos nas infecções por estes arbovírus.

Palavras-chave: Arboviroses. Chikungunya. Coinfeção. Epidemiologia. Vírus. Zika.

ABSTRACT

Arboviruses are diseases endemic throughout the world, produced by a group of viruses called arboviruses, transmitted by arthropods of the genus *Aedes*. Among the most circulating in Brazil are those attributed to the Zika (ZIKV), Chikungunya (CHIKV) and dengue (DENV) viruses that have been presented as a public health problem and have an impact in several sectors of society. The multiple forms of virus transmission, a wide range of associated symptoms, as well as the lack of specificity of the symptoms, make the clinical diagnosis a challenge and the complementation of the laboratory tests, a necessity. Recently, in addition to the association of these viruses with syndromes and chronic conditions such as microcephaly, Guillain-Barré syndrome (GBS) and polyarthritis, cases of coinfection between ZIKV and CHIKV have been found. In view of the importance of recognizing the nuances between the clinical profiles of these arboviruses and the low data that characterize them, in the state of Sergipe, this study aimed to trace the epidemiological profile of the patients infected by the Zika and Chikungunya viruses treated at the Hospital Universitário da Federal University of Sergipe. From the collection of biological material, the diagnosis was made for ZIKV and CHIKV by means of polymerase chain reaction (PCR) in real time and by ELISA serological test. Epidemiological clinical information was collected through a semi-structured interview. A large number of symptomatic patients were observed in CHIKV infected in relation to those infected by ZIKV, as well as a high incidence in female patients. The symptomatology presented by patients infected by only one virus and coinfecting patients was similar. The clinical picture that stood out was the presence of fever, myalgia and arthralgia; and some of these symptoms were present in progenitors of patients with microcephaly. This work provides support for a better understanding of the epidemiological aspects involved in the infections by these arboviruses.

Keywords: Arboviroses. Epidemiology. Chikungunya. Coinfection. Virus. Zika.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1	Quantidade de pacientes com PCR feitos e sexo	17
Tabela 2	Faixas etárias por arbovirose	18
Tabela 3	Quantidade de casos por município	111
Tabela 4	Quantidade de pacientes por sintomatologia	159
Tabela 5	Perímetro cefálico pacientes com microcefalia	37
Tabela 6	Ano de coleta material biológico	37
Tabela 7	Classificação perímetro cefálico pacientes recebidos	38
Tabela 8	Sexo pacientes com microcefalia recebidos	38
Tabela 9	Sintomas apresentados pacientes com microcefalia	38
Tabela 10	Período ocorrência de sintomas nas progenitoras	39
Tabela 11	Período ocorrência de sintomas nos progenitores	39
Tabela 12	Idade gestacional de nascimento dos bebês com microcefalia	40
Tabela 13	Cidade de residência dos progenitores e pacientes com microcefalia	40

LISTA DE SIGLAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CHIKV	Vírus da Chikungunya
DENV	Vírus da Dengue
EEG	Eletroencefalograma
HUUFES	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SGB	Síndrome Guillain-Barré
SUS	Sistema Único de Saúde
SZC	Síndrome da Zika Congênita
TC	Tomografia Computadorizada
TDAH	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
UFS	Universidade Federal de Sergipe
US	Ultrassonografia
ZIKV	Vírus da Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	155
2	REVISÃO DE LITERATURA	176
	2.1 ZIKV	16
	2.2 Aspectos epidemiológicos das infecções por ZIKV	16
	2.2.1 Transmissão do ZIKV e profilaxia	20
	2.2.2 ZIKV e microcefalia	21
	2.2.3 ZIKV e a Síndrome de Guillain-Barré	22
	2.3 CHIKV	26
	2.4 Aspectos epidemiológicos das infecções por CHIKV	26
	2.4.1 Transmissão do CHIKV e profilaxia	28
	2.5 Coinfecções	29
3	OBJETIVOS	332
	3.1 Objetivo Geral	32
	3.2 Objetivo Específico	32
4	MATERIAIS E MÉTODOSErro! Indicador não definido.2	
	4.1 Desenho do estudo e desenho experimental	32
	4.2 Aspectos éticos	32
	4.3 Local de realização do estudo e financiamento	33
	4.4 População estudada	33
	4.5 Obtenção de soro e plasma	34
	4.6 Obtenção de RNA viral	34
	4.7 Diagnóstico das infecções	35
	4.7.1 Diagnóstico por PCR em tempo real	35
	4.7.2 Diagnóstico por sorologia - ELISA	35
5	RESULTADOS	36

5.1 ZIKV, CHIKV, Coinfecções	36
5.2 Microcefalia	39
6 DISCUSSÃO	504
7 CONCLUSÃO	697
8 ARTIGO	48
9 REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68
APÊNDICE B - Questionários arboviroses	73
ANEXO 1 Normas da Revista	77

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses são doenças transmitidas por vetores artrópodes, que veiculam vírus como os da Zika (ZIKV), febre Chikungunya (CHIKV), Dengue (DENV) e Febre Amarela. (BRITO, 2017). Dentre as arboviroses que se destacaram em número de infectados no Brasil nos últimos anos, estão as causadas pelo vírus ZIKV e CHIKV.

O ZIKV foi isolado pela primeira vez de um macaco do gênero *Rhesus* em 1947, Uganda (MINER, 2016). Os primeiros registros de surtos pelo ZIKV ocorreram nas ilhas da Micronésia e o vírus se disseminou progressivamente na Ásia, Américas e África, causando grandes epidemias (MAGALHÃES, 2017), poupando poucos continentes e sendo encontrados casos, inclusive, em locais não endêmicos (PESSÔA, 2016). No Brasil, um grave surto de infecções pelo ZIKV ocorreu entre os anos 2015 e 2016, anos que sucederam o evento da Copa do Mundo sediada pelo país. Devido à magnitude do surto, a Organização Mundial da Saúde declarou Estado de Emergência de Saúde Pública Internacional a fim de controlar a situação (WHO, 2016).

No quadro oligossintomático apresentado durante a infecção por ZIKV no surto ocorrido no Brasil, destaca-se achado laboratorial de leucocitose e quadro clínico de febre baixa, exantema, prurido, dor muscular e articular leve e cefaleia (FOURCADE, 2016). Tal surto mostrou que o ZIKV é capaz de causar anormalidades fetais, incluindo a microcefalia (PRIYAMVADA et. al., 2016), que caracterizam a Síndrome Congênita do ZIKV (SCZ). A SCZ, além dos distúrbios neurológicos já citados anteriormente, em adultos, causa eventos como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) (VILLAMIL et. al, 2016; CARDOSO et. al, 2015; KEESEN et. al ,2017).

Concomitantemente às infecções por ZIKV, infecções pelo CHIKV atingiram um grande número de casos em algumas partes do mundo, assim como no nordeste brasileiro (PESSÔA, 2016). A marca principal das infecções por CHIKV é a poliartralgia que permanece mesmo com o fim dos demais sintomas que são extremamente parecidos com outras arboviroses como zika e dengue. Faz parte do quadro ainda queda do estado geral, linfadenopatia, conjuntivite, mialgia, dor retro orbitária, dentre outros (REIS, 2015).

Em decorrência da endemicidade destas arboviroses no Brasil, casos de coinfeção têm sido relatados e observa-se uma sobreposição de sintomas entre os acometidos. Esta coinfeção, de forma geral, faz sobressair o sintoma da última patologia adquirida (SARDI et. al., 2016). Entretanto, a inespecificidade dos sintomas torna o diagnóstico clínico um desafio, sendo necessário definir melhor as nuances não interseccionáveis de cada uma destas patologias. O diagnóstico laboratorial se torna ferramenta importante para a tomada de decisão clínica; ademais, encontrar caminhos para diagnósticos mais claros pode ser estratégia eficiente em prol de minimizar as consequências sistêmicas, que tem se mostrado um grave problema de saúde pública.

No tocante à descrição de sintomatologias, organizações como Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), Organização Mundial de Saúde (OMS) e Ministério da Saúde do Brasil tem seus próprios guidelines sobre o quadro clínico esperado para a infecção por ZIKV (BRAGA et. al., 2017). Contudo, nem sempre são relatados os mesmos sintomas por estas instituições, demonstrando a importância do aprofundamento das pesquisas neste tocante, a fim de subsidiar protocolos de diagnóstico e tratamento mais claros e coesos. Estudos estimam que, aproximadamente, 80% dos infectados por ZIKV são assintomáticos (LOPES, 2014), o que faz com que o indivíduo infectado não procure atendimento médico, gerando subnotificação de casos. Isto pode ser um agravante, principalmente para mulheres grávidas. Para as infecções por CHIKV é relatada uma maior presença de sintomas, porém, a inespecificidade destes pode ser um fator relevante para uma baixa procura de atendimento médico e consequentemente ajudar na progressão da doença para as formas mais graves.

Nesta perspectiva, frente à importância de se compreender as nuances clínicas existentes nestas arboviroses, melhorar a profilaxia de casos de síndromes decorrentes da infecção por ZIKV, prevenir agravos e contribuir para adoção de medidas que impeçam a piora de condições crônicas associadas a estas arboviroses, assim como obter a quantificação estimada de indivíduos assintomáticos que podem agir como potenciais reservatórios destes vírus, buscamos neste estudo traçar o perfil epidemiológico dos pacientes infectados pelo ZIKV e CHIKV e atendidos o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ZIKV

O ZIKV é um arbovírus (do inglês *Arthropod Borne Virus*) essencialmente transmitido por artrópodes, pertencente à família *Flaviviridae* (do latim *Flavus*, que significa amarelo, pela icterícia provocada por alguns vírus) (HASAN, 2018) – isolado pela primeira vez de um macaco do gênero *Rhesus*, que servia de sentinela para estudo de vigilância da febre amarela em 1947, Uganda. É transmitido principalmente pela picada de artrópodes, os mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus* (PINTO, 2015; MINER, 2016).

O ZIKV possui material genético composto por RNA (ácido ribonucleico) de fita simples positiva. Estudos que avaliaram as características genômicas do ZIKV mostraram que, atualmente, existem duas linhagens circulantes para o ZIKV, a linhagem africana, progenitora de diversas linhagens, e a linhagem asiática. Esta evolução histórica também retrata a provável origem do genótipo viral que foi a responsável pelo surto no Brasil, assim como em toda a América, que, ao que tudo indica até então, é pertencente à linhagem asiática do vírus, que possui um maior potencial neuroinvasivo, comparado à linhagem africana (PETERSEN et al, 2016).

2.2 Aspectos epidemiológicos das infecções por ZIKV

Os primeiros registros de infecções pelo ZIKV em humanos ocorreram em 1952 também em Uganda e, em seguida, em demais localidades africanas. Em aproximadamente 70 anos, não se tinha sido registrada atividade do vírus fora do continente africano, porém a partir de 2007, grandes surtos aconteceram nas ilhas Micronésia (ilha de Yap) e Polinésia Francesa, acometendo quase que a totalidade da população, disseminando-se progressivamente pela Ásia e Américas (MAGALHÃES, 2017), demonstrando o potencial caráter global desta enfermidade. Em fevereiro de 2014, casos da doença foram registrados pela primeira vez no continente americano, na ilha de Páscoa – território Chileno. Em 2015, introduzido pelas ilhas do Pacífico, o

ZIKV chegou ao Brasil. Neste mesmo ano, o primeiro relato de transmissão autóctone do ZIKV foi confirmado na Bahia e veio a se tornar a maior doença infecciosa ligada a más-formações congênicas humanas que se tem notícia (PINTO, 2015).

Assim que foi descoberto, o ZIKV não estava relacionado a doenças em humanos, todavia eram encontrados anticorpos contra ZIKV em humanos, sugerindo que o desenvolvimento da patologia era possível (PETERSEN et al, 2016). Ainda segundo Petersen, et al (2016), somente na década seguinte, também no continente africano, aconteceu o primeiro registro da afecção pelo ZIKV em humanos, produzindo febre baixa. A partir de 2015 apareceram os primeiros registros de acometimentos neurológicos como a síndrome de Guillain-Barré (SGB). Somente em maio do mesmo ano, a Organização Pan-Americana de saúde emitiu um comunicado do risco de transmissão do ZIKV em cidades do nordeste brasileiro (LUZ, 2015) e em fevereiro de 2016, a OMS declarou a infecção pelo ZIKV uma emergência de saúde pública, emitindo alerta global (PUCCIONI, 2017).

No Brasil, sugere-se que a inserção do vírus se deu, pelo menos, um ano antes do registro dos primeiros casos de doença (FARIA, 2017) e as primeiras expressões de infecção por ZIKV aconteceram na Bahia, disseminando-se rapidamente para outros estados e, posteriormente, outros países da América do Sul. Neste mesmo período, as notificações de casos de microcefalia aumentaram vertiginosamente no Brasil, ao mesmo tempo em que esse fenômeno ocorria também na Polinésia Francesa, também após surto de infecção por ZIKV (PETERSEN et al, 2016). Em 2016 a atividade do ZIKV teve seu ponto mais elevado na primavera tropical. Já em 2017, mais de meio milhão de casos foram considerados suspeitos em todo o mundo: com cerca de 200 mil confirmados em 52 países ou territórios nas Américas (PIERSEN, 2018), seguido por uma diminuição de casos em 2017, fato este atribuído ao efeito da soropositividade adquirida pós infecção. Considera-se, até então, que uma primeira infecção por ZIKV confere imunidade permanente contra o vírus (PINTO, 2015).

É interessante notar que no Brasil há um único vetor conhecido até então, o *Aedes aegypti*, contudo, em outros lugares do mundo há casos das patologias como as aqui descritas que foram veiculadas por diversos mosquitos, embora com capacidades vetoriais diferentes, mostrando a facilidade de adaptação do vírus a diversos vetores. A capacidade de transmissão do mosquito, entretanto, está ligada a fatores ecológicos que afetam a sobrevivência dos mosquitos adultos, à replicação viral no organismo do mosquito e a períodos infecciosos favoráveis (FARIA, 2017).

A maioria dos casos de infecções pelo ZIKV (aproximadamente 80%) são assintomáticos, sendo descritos, inclusive, casos de fetos com microcefalia em gestantes assintomáticas, com diagnóstico laboratorial positivo para ZIKV (OLIVEIRA, 2016). Contudo num dos surtos da Polinésia Francesa, contrariando as expectativas, a taxa de infecções sintomáticas foi em torno de 50% (PIERSEN, 2018). Possivelmente, houve uma subnotificação nos primeiros casos, porque a apresentação de sintomas leves pode ter feito com que a população não procurasse assistência médica e adicionado a isto, não haviam testes diagnósticos específicos. Àqueles sintomáticos ocorrem sintomas de doença branda e autolimitada e são “dengue-like”, como astenia, febre baixa de início agudo, cefaleia, edema, prurido, sangramento subcutâneo, mialgia, artralgia e/ou artrite, conjuntivite não purulenta, dor retro-orbitária, uveíte. Fazem também parte do quadro exantema e erupção macular (com início a partir do segundo dia, acometendo progressivamente face, tronco, membros, palmas das mãos e plantas dos pés) e combinação dos sintomas num período de incubação ainda não claro, mas inferior a uma semana, conforme características da família *Flaviviridae* (e outras arboviroses), segundo consenso dos pesquisadores (LUZ, 2015).

As sintomatologias encontradas são comuns em surtos em todas as partes do mundo, assim como em gestantes infectadas pelo ZIKV, tendo, em geral, evolução benigna, mas podendo evoluir para óbitos em crianças falcêmicas, adultos com neoplasias (PIERSEN, 2018), portadores de doenças crônicas e condições autoimunes, lúpus e anemia hemolítica. Há ainda, alguns casos relatados com presença de icterícia, em 1954 na Nigéria e informações acerca das alterações hematológicas e bioquímicas ainda são conflitantes na literatura (OLIVEIRA, 2016). É importante ressaltar que como se trata de uma afecção de grande similaridade com a dengue, a prova do laço é exame complementar de grande importância para diferenciação, já que a dengue possui uma fragilidade capilar não encontrada na zika, informação esta fundamental para a escolha da terapêutica a seguir (LUZ, 2015).

Para confirmação etiológica, o diagnóstico envolve detecção de anticorpos e pesquisa de ácido nucleico viral (RNA) em soro sanguíneo por RT-PCR (reação em cadeia da DNA polimerase), que é o método mais sensível e específico, principalmente em situação de cocirculação de outros arbovírus (LUZ, 2015). A pesquisa de antígenos virais é feita por RT-PCR e deve ser executada durante os primeiros dias de infecção - as amostras utilizadas para diagnóstico devem, preferencialmente, ser colhidas até sexto dia do aparecimento dos sintomas, porém o ZIKV pode ser detectado, por mais tempo

em amostras de urina. Amostras de líquidos amniótico e de cordão umbilical, amostra de tecidos (inclusive de fetos que foram a óbito logo após nascimento) e saliva, todos com sensibilidades diferentes, também são viáveis para diagnóstico (PETERSEN et al, 2016). Pode ser realizada a detecção de anticorpos IgM - através da técnica de ELISA ou imunofluorescência - ou IgG, - cinco a dez dias após início dos sintomas (PUCCIONI, 2017; CHAVES, 2016). O isolamento do ZIKV em soro sanguíneo é dificultado tanto pela baixa carga viral observada quanto pela reatividade cruzada de outros vírus cocirculantes como DENV e CHIKV. Amostras de líquido amniótico e de cordão umbilical, amostra de tecidos (inclusive de fetos que foram a óbito logo após nascimento) e saliva, todos com sensibilidades diferentes, também são viáveis para diagnóstico Outro exame complementar possível é o teste de neutralização por redução de placa, mas com potencial diagnóstico reduzido pela possível interferência de outras arboviroses circulantes (PETERSEN et al, 2016).

Os diagnósticos diferenciais possíveis sempre incluem dengue e febre Chikungunya, assim como outras doenças exantemáticas como causadas pelo *Human parvovirus* B19, infecção pelo vírus *Epstein-Barr*, sarampo, rubéola e febre pós-viagem em indivíduos que retornam de países tropicais. Em períodos de chuvas, deve-se considerar também leptospirose e a qualquer tempo, farmacodermia, visto característica cultural da população brasileira de automedicação (LUZ, 2015).

Pela dificuldade de diferenciação clínica das arboviroses, o tratamento de casos suspeitos deve tomar por base o protocolo de manejo e classificação da Dengue, tendo em vista que esta arbovirose é reconhecida como a com maior potencial de gravidade e mortalidade. Tratamento de infecção por ZIKV consiste em suporte hemodinâmico e tem como tônica hidratação, repouso e prescrição de sintomáticos, sendo necessário uso cauteloso de medicamentos hepato e nefrotóxicos, devido ao obscurecimento da patogenia e consequências possíveis da infecção por ZIKV. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais deve ser desencorajado pelo risco aumentado de sangramento, visto a possibilidade de infecção por DENV ter sido erroneamente diagnosticada como zika, favorecendo dengue hemorrágica, assim como o potencial de hemorragias inerente às arboviroses. Corticoesteroides ainda não têm eficácia comprovada e é necessária observação atenta do paciente, vista à possibilidade de evolução do quadro para SGB (PINTO, 2015).

2.2.1 Transmissão do ZIKV e profilaxia

Consideram-se como principais vetores do ZIKV os mosquitos *A.aegypti* e *A.albopictus*; todavia, relata-se grande variedade de vetores possíveis, a depender da área geográfica analisada: ainda na Floresta Zika, *A. africanus*; na Micronésia, *A. hensilli*; *A. polynesiensis*, na Polinésia – que pode ser uma das explicações existentes para os surtos de ZIKV que se alastraram pelo mundo (MUSSO, 2017).

As evidências que sugerem transmissão vertical intra-uterina se baseiam na identificação de amostras de RNA viral em líquido amniótico e outros tecidos de fetos acometidos por anormalidades neurológicas congênitas, assim como abortamento espontâneo. Outros relatos que merecem destaque, embora não comuns, são casos notificados de infecções verticais no período periparto, com sintomatologia de exantema e trombocitopenia. Em outra perspectiva, a transmissão via sexual por pessoas do sexo masculino pode ter acontecido em diversas fases da patogenia, pois se relatam relações sexuais antes, durante e após aparecimento de sintomas. Desta forma, não está claro em qual fase está o risco de transmissão sexual. Ademais, verificam-se amostras de RNA viral em sêmen até 60 dias, em média, da ocorrência do início dos sintomas (PETERSEN et al, 2016), associado à oligospermia e hematospermia, investigando-se possibilidade de as infecções pelo ZIKV interferirem na fertilidade (PIERSEN, 2018). Transmissão do ZIKV por transfusão sanguínea e amamentação se mostram teoricamente possíveis após relatos e um caso de contaminação após mordedura de macaco na Indonésia (PETERSEN et al, 2016).

As principais medidas profiláticas giram em torno de educação em saúde e combate ao mosquito, que se encontra amplamente distribuído em zonas tropicais, caracterizando uma grande distribuição geográfica do vetor e grande possibilidade de acometimento populacional desta infecção (PINTO, 2015). Este viés de profilaxia envolve medidas de prevenção individual à picada dos mosquitos vetores evitando deixar áreas da pele descobertas, uso de repelentes, evitar viajar para lugares endêmicos, uso de preservativos em relações sexuais com parceiros em risco de infecção, uso de redes e telas de proteção, eliminação de criadouros, aplicação de inseticidas e larvicidas. É importante pontuar que viajantes egressos de áreas endêmicas e casos suspeitos devem ser acompanhados de perto pela vigilância epidemiológica e os casos confirmados, notificados adequadamente, também porque indivíduos com doença ativa não devem doar sangue, abrindo brecha para a possibilidade de novo meio de

transmissão. E deve-se ressaltar, contudo, que todas essas medidas têm limitações, sendo necessárias ações integradas que diminuam a possibilidade de transmissão, com iniciativas coerentes e eficazes com a realidade (PETERSEN et al, 2016).

Vacinas estão sendo desenvolvidas (OLIVEIRA, 2016). É justo destacar a história que o Brasil tem escrito sendo um dos países pioneiros neste processo. Estando na vanguarda, sendo o precursor nesta atividade, os obstáculos começam a se mostrar, perpassando pelo potencial de patogenicidade aumentada, principalmente em indivíduos previamente infectados por arbovírus ou em pacientes imunocomprometidos. Porém, há sucesso nos resultados parciais no desenvolvimento de uma vacina tetravalente ou passiva por anticorpos neutralizantes, (HASAN, 2018).

2.2.2 ZIKV e a microcefalia

Segundo a OMS, define-se microcefalia como circunferência cefálica (occipitofrontal) igual ou mais de dois desvios padrão abaixo da média para sexo e idade (WHO, 2016) e pode estar presente no nascimento ou tardiamente. A microcefalia não é uma doença em si, mas representa um sinal de destruição ou déficit do crescimento cerebral, sendo classificada como primária, se de origem genética ou ambiental; ou secundária se foi ocasionada por evento danoso que atingiu o cérebro em crescimento (EICKMANN, 2016).

O conhecimento sobre o caráter congênito de tal afecção é sabido há algumas décadas, associado a múltiplos patógenos durante a vida fetal intrauterina e periparto. Infecções pelo citomegalovírus, vírus da rubéola, herpes, sífilis e patógenos da toxoplasmose (BRUNONI 2016), assim como síndromes genéticas vasculares e exposição à radiação e a toxinas como arsênico e mercúrio já vêm sendo descritos há décadas e associadas à microcefalia e outras máis-formações neurológicas. Na maioria destas patologias, o risco de infecção e maior gravidade das consequências dependem da etiologia e são maiores no primeiro trimestre de gestação, decrescendo progressivamente (ALCANTARA, 2014).

No Brasil, a hipótese da relação ZIKV-microcefalia foi aventada em outubro de 2015 durante surto de infecção pelo ZIKV, após aumento exponencial da detecção de casos, inicialmente em Pernambuco e, a posteriori, em outros estados do nordeste, relacionados aos surtos de infecção por ZIKV. Em novembro, a relação nexo-causal da

infecção ZIKV-microcefalia foi confirmada pelo Instituto Evandro Chagas (IEC), tornando-se um marco na história da saúde brasileira (LUZ, 2015), pelo fato de o Brasil ter o maior número de casos de infecção por ZIKV e uma das maiores taxas de incidência de microcefalia congênita relacionada ao ZIKV em todo o mundo (FARIA, 2017). A relação microcefalia x ZIKV, presente na SCZ, não havia sido descrita antes, sendo percebido aumento exponencial após surtos em todo mundo, com achados de RNA viral em líquido amniótico e tecido cerebral de fetos e lactentes nascidos de gestantes com diagnóstico conclusivo do ZIKV (OLIVEIRA, 2016).

Os casos de SCZ registrados relacionados ao vírus da Zika têm como característica comum a microcefalia grave com importante desproporção craniofacial. Outros sinais da microcefalia permeiam lisencefalia, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, atrofia cortical com calcificações cerebrais, artrogripose (PUCCIONI, 2017) e alterações de fossa posterior (BRUNONI, 2016). Estes achados atestam tropismo do ZIKV, em particular, por células dendríticas imaturas (HASAN, 2018), visando células progenitoras do córtex, resultando em redução da proliferação e diferenciação celular, assim como aumento da inflamação e morte celulares. Tampouco, a neuroimagem do cérebro dos fetos de mães infectadas apresentou, em alguns casos, hipoplasia do cerebelo e tronco cerebral, defeitos de mielinização, além das alterações já citadas anteriormente (PIERSEN, 2018). No Brasil, outras dismorfias envolvem acentuada protuberância óssea occipital, fontanelas fechadas ao nascer, excesso de pele e/ou dobras de pele no escalpo e hérnia umbilical (EICKMANN, 2016).

Eickmann (2016) assinala que os exames de imagem do SNC (ultrassonografia transfontanela, tomografia e ressonância magnética) passaram a definir a microcefalia por ZIKV com características particulares e peculiares em relação a outras etiologias, destacando-se marcantes calcificações difusas, puntiformes e predominando na junção córtico-subcortical, podendo estar presente no tronco, núcleos da base e região periventricular. Além disso, pode haver comprometimento do padrão de migração neuronal e agenesia do corpo caloso. Há, à análise do eletroencefalograma, padrões epileptiformes – focais, multifocais ou generalizada – e não epileptiformes inespecíficos, sendo necessário acompanhamento também desta vertente SCZ (EICKMANN, 2016).

Os sintomas mais frequentes da SZC são artrogripose (contraturas articulares); pés tortos congênitos; fraqueza muscular com hipertonia e arreflexia; disfagia; alterações neurossensoriais com anomalias dos sistemas visual (atrofia macular,

nistagmo horizontal, alteração da retina e nervo óptico) e auditivo. Além de deficiência intelectual; hiperexcitabilidade; retardo mental; epilepsia e crises convulsivas já no período neonatal, com aumento progressivo da frequência; irritabilidade; choro excessivo; distúrbios do comportamento como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e autismo; dificuldade do sono e de aprendizagem. Há também, em última instância, aumento de incidência de más-formações incompatíveis com a vida com consequente aumento de abortos, natimortos e mortalidade neonatal precoce (EICKMANN, 2016).

Experimentos realizados com modelos murinos estimam que a idade gestacional influencia o resultado clínico. Infecções maternas no primeiro trimestre resultaram em insuficiência placentária e morte fetal; infecções no segundo trimestre resultaram em redução das dimensões cranianas compatíveis com microcefalia; e infecções tardias durante a gestação não causaram doença fetal aparente. Tais resultados sugerem que, em humanos, a microcefalia associada ao ZIKV ocorre mais comumente quando a infecção se dá durante os dois primeiros trimestres gestacionais. Ainda assim, Pierson (2018) observou que 42% das gestantes infectadas apresentavam achados clínicos ou de imagem com alteração encefálica tendendo à anormalidade, independente do trimestre de infecção (PIERSON, 2018).

Frente à suspeita do surgimento da SCZ foi necessária implantação de centros de orientação e monitoramento dos casos em investigação. No Brasil, os fenótipos encontrados são compatíveis com “brain disruption” que seria o desenvolvimento normal do cérebro no início da gestação até um colapso e destruição do tecido cerebral fetal posterior (PETERSEN et al, 2016). Anormalidades de desenvolvimento fetal foram detectadas em cerca de um terço das gestantes, bem como e perda fetal entre as 6^a e 30^a semanas gestacionais. Ademais, é relatada possibilidade de crianças sem características notáveis no pós-parto desenvolverem complicações tardias devido à infecção congênita pelo ZIKV, bem como dificuldades de alcançar marcos no desenvolvimento (PIERSON, 2018). Dada que podem acontecer a SCZ e o desenvolvimento de doenças neurológicas em adultos, a infecção por ZIKV em bebês sem microcefalia deve ser observada, a fim de se monitorar possíveis danos induzidos pela infecção, considerando a infecção como um espectro a ser observado (PETERSEN et al, 2016).

Dados os aspectos ainda desconhecidos que envolvem tanto a evolução quanto o prognóstico da SCZ, o espectro de comprometimento e os riscos da SZC ainda são

desconhecidos (EICKMANN, 2016). Faz-se necessário um acompanhamento a longo prazo com equipe multidisciplinar com assistência de fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionais, assim como pediatras, neuropediatras, oftalmologistas, otorrinolaringologistas, equipe de enfermagem, dentre outros. É fundamental também amparo para além do âmbito do paciente. Acompanhamento e planejamento reprodutivo; auxílio com profissionais da Assistência Social e apoio psicológico às famílias integradas ao Sistema Único de Saúde. Estes serviços oferecidos pelo SUS são imprescindíveis para assegurar a minimização dos impactos do ajuste familiar que as repercussões clínicas que a SCZ impõe (PINTANGUY, 2016).

2.2.3 ZIKV e a Síndrome de Guillain-Barré

Define-se síndrome de Guillain-Barré (SGB) como uma síndrome neurológica, de origem autoimune, caracterizada por uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda e ascendente que causa déficit no desenvolvimento sensorio-motor inferior bilateral e simétrico (CHAVES, 2016).

As primeiras associações entre as infecções por ZIKV e o acometimento de SGB foram identificados nos surtos tanto na Polinésia Francesa (OLIVEIRA, 2016), quanto no Rio Grande do Norte e Bahia (LUZ, 2015). Esta síndrome é uma complicação tardia possível, relacionada à infecção pelos três arbovírus circulantes recentemente (PUCCIONI, 2017) – ZIKV, CHIKV, DENV –, porém mais intensamente relacionado à infecção por uma forma mais patogênica do ZIKV em pacientes mais sensibilizados, contaminados anteriormente por outros arbovírus como DENV (CHAVES, 2016).

Os sintomas clássicos de infecção por ZIKV são descritos nesses pacientes, com evolução dos sinais neurológicos em até quatro semanas (PINTO, 2015). Há, entretanto, o acréscimo de fraqueza e parestesia em extremidades, alguns dias após quadro sugestivo de infecção por ZIKV, com achados laboratoriais de aumento de IgM e/ou IgG. Laboratorialmente, encontra-se também dissociação proteíno-citológica na análise do líquido (aumento de proteínas e baixa celularidade [PINTO, 2015]) associado ao sintoma de fraqueza muscular em membros inferiores (LUZ, 2015). É necessário, entretanto, cuidado com a interpretação dos exames laboratoriais, visto a possibilidade de reação cruzada com outras arboviroses, como dengue, febre amarela, encefalite japonesa, encefalite de Murray Valley ou vírus do Nilo Ocidental (CHAVES, 2016).

Na gestante, a infecção pelo ZIKV associada à SGB pode ser suspeitada quando o mal-estar se intensifica ao passo que surgem os sintomas de fraqueza muscular, dificuldade respiratória, fala e deglutição prejudicados e alterações de nervos cranianos e hipo ou arreflexia constatados pelos exames neurológicos (CHAVES, 2016).

Os sintomas também podem aparecer precocemente. Independente do período, identificados os sintomas, o cuidado imediato – em unidade de terapia intensiva – é imprescindível, visto que o comprometimento muscular pode evoluir para paralisia da musculatura respiratória com insuficiência respiratória aguda, necessitando de suporte ventilatório imediato (CHAVES, 2016). Coleta de líquido, exames neurofisiológicos, assim como sorologias e hemograma são os exames complementares iniciais a serem pedidos. O tratamento, assim, consiste em administração de imunoglobulina hiperimune intravenosa e plasmaferese – dispendiosas, mas com diminuição do tempo de recuperação (PINTO, 2015) –, com impacto positivo em morbimortalidade baixa há possibilidade de casos de maior gravidade por descompensação de doenças de base como diabetes e cardiopatias (LUZ, 2015).

A síndrome de Guillain-Barré não foi o único comprometimento neurológico encontrado em decorrência da infecção por ZIKV. Averbam-se casos de “*dysesthesia tingling*” [enfraquecimento ou perda de algum dos sentidos, especialmente do tato com sensação de formigamento (MANIERO, 2016)]; meningoencefalite, mielite aguda complicada, neuropatia axonal motora e teratogênese com microcefalia (PETERSEN et al, 2016). Observa-se tanto neurotropismo quanto acometimento em múltiplos órgãos, resultando em manifestações clínicas sistêmicas (PIERSEN, 2018).

A profilaxia segue a mesma linha da infecção por artrópodes, sendo necessário evitar que o paciente infectado seja picado por mosquitos na fase de viremia, disseminando a doença, e evitar que indivíduos saudáveis sejam igualmente picados. É interessante notar que a falta de controle da proliferação de vetores pode possibilitar surgimento de casos em áreas anteriormente não afetadas (PUCCIONI, 2017). Desta maneira, faz-se fundamental o reforço da vigilância, detecção e notificação por parte dos órgãos competentes, para que seja possível a correta capacitação dos profissionais de áreas endêmicas, de modo que os serviços estejam preparados para serem oferecidos aos pacientes com diagnóstico claro e rápido (CHAVES, 2016).

2.3 CHIKV

O vírus Chikungunya tem seu nome proveniente da língua Makonde, que significa “aquele que é contorcido” (TAUIL, 2014) ou que se curva (DONALISIO, 2015), caracterizando a postura dos pacientes acometidos causada pelas fortes dores articulares que apresentam.

O CHIKV é um vírus de RNA e possui três genótipos conhecidos: da África Ocidental, Leste/Central/Sul da África e asiático (HONORIO, 2015), todavia, o vírus tem origem africana. Diferentemente do ZIKV e do DENV, pertencentes ao gênero *Flavivirus*, (CAVANCANTI, 2017), o CHIKV pertence ao gênero *Alphavirus*, família *Togaviridae* (PUCCIONI, 2017).

O CHIKV foi isolado pela primeira vez em meados de 1950, na Tanzânia e desde então tem se disseminado pela Ásia, até chegar às Américas a partir do Caribe (CAVANCANTI, 2015). Todavia, o surto mais recente foi iniciado em meados de 2004, na região do Quênia, disseminando-se por várias ilhas do Oceano Índico e posteriormente por Itália, França e Estados Unidos (VASCONCELOS, 2014), chegando, em última instância, ao Brasil (primeiros casos em Amapá e Bahia, simultaneamente, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Roraima, Goiás), sendo responsável pelos comprometimentos atuais (HONORIO, 2015).

2.4 Aspectos epidemiológicos das infecções por CHIKV

Com período de incubação de 2 a 12 dias – um pouco maior que outras arboviroses como a febre Zika –, a infecção por CHIKV é, na maior parte das vezes, sintomática [ao contrário da Zika e com exceção de um registro nas Filipinas, em 2015, em que 82% das infecções foram assintomáticas e no surto na Nicarágua no qual quase 60% de assintomáticos (DA CUNHA, TRINTA, 2017)] e quase não tem desfechos fatais. Quando sintomático, os pacientes apresentam como característica principal a poliartralgia simétrica e migratória, muitas vezes deformante e com déficit funcional, que figura como característica patognomônica desta patologia, servindo como marcador clínico para o diagnóstico diferencial com outras arboviroses, que pode permanecer mesmo com o fim dos demais sintomas (CAVALCANTI, 2017).

O quadro clínico da febre Chikungunya envolve astenia, febre alta e aguda (por volta dos 40 graus Celsius), embora o primeiro paciente relatado tenha se apresentado

afebril. Também podem fazer parte do quadro, astenia, cefaleia; tontura e fotofobia. Figuram ainda outros dados clínicos como rash cutâneo; linfonodomegalia; calafrios; náuseas; vômitos; erupção cutânea maculo-papular, vesico-bolhosas ou petequiais, podendo ser descamativas; prurido em tronco. Estão contidos no quadro clínico também dor nas costas; parestesia em membros; mialgia (mais intensa que a da febre Zika); edema; artrite e artralgia incapacitantes em pequenas e grandes articulações como dedos, punhos, tornozelos e joelhos; tenossinovite nas articulações acometidas pela artrite; rigidez muscular; alopecia. A maioria dos sintomas tende a se resolver dentro de poucos dias, mas podendo vigorar por algumas semanas (caracterizando a forma subaguda). A forma crônica se estende por anos após o fim da fase aguda e, principalmente, como mialgia sazonal e artropatias severas (CAVANCANTI, 2017). Idade acima de 45 anos, presença de doenças crônicas e dores de maior intensidade em fase aguda, parecem estar relacionadas à cronificação do quadro algico em articulações decorrentes da febre Chikungunya (TAUIL, 2014).

Outros quadros noticiados incluem estresse, depressão, distúrbios do sono, dor, *delirium* e fadiga crônicas com comprometimento da saúde mental após infecção por CHIKV (ABDO, 2014). A relevância desta vertente da doença é percebida no maior volume de revisões para clínicos, assim como pesquisas nesta área. A atenção deste tema tem sido voltada à redução das citocinas inflamatórias (e seu feedback positivo), bastante exacerbadas nos quadros da Chikungunya; à recomposição serotoninérgica e adrenérgica; e à minimização da dor crônica desses pacientes, evitando assim, transtornos neuropsiquiátricos (CASTRO, LIMA, 2016).

Manifestações graves costumam ser atípicas. Não obstante, complicações tardias e episódios mais graves noticiados envolvem dermatite bolhosa, falência de múltiplos órgãos, hepatite, nefrite, arritmias cardíacas, miocardite, hemorragia leve. De forma independente, foi associado comprometimento neurológico com quadros de meningoencefalite, SGB, paralisia flácida aguda (CAVALCANTI, 2017), encefalite, neurite óptica, paralisia facial, neuropatia periférica, miopatia (PUCCIONI, 2017). Óbitos foram registrados em algumas crianças, idosos e imunodeprimidos; transmissão vertical (PUCCIONI, 2017) e abortos (VASCONCELOS, 2014). Há registros, outrossim, de doença neurológica causada pelo CHIKV em idosos e neonatos e investiga-se a possibilidade de descompensação de doenças de base pelo CHIKV, aumentando ainda mais a morbimortalidade (HONORIO, 2015).

Noutra perspectiva, consequências neurológicas graves não têm sido muito descritas, apesar de já serem descritas desde 1960. Em surto da Ilha de Réunion, Africa, 12% dos pacientes acometidos apresentaram alterações neurológicas. Dos poucos casos descritos no Brasil, chama atenção pacientes com e sem comorbidades prévias com ampla faixa etária (5 – 92 anos) que apresentaram alterações neurológicas entre fevereiro e março de 2016. Os sinais e sintomas variam desde alterações do nível de consciência, arreflexia, alterações nos nervos cranianos, convulsões, psicose, hemiplegia, paraplegia, movimentos involuntários e a SGB – podendo, inclusive, evoluir para parada cardiorrespiratória e óbito. No Brasil, a maioria dos casos de infecção por CHIKV têm sido encontrados na região Nordeste (SA et al, 2017).

O diagnóstico da infecção por CHIKV é dado da mesma forma que o diagnóstico para ZIKV e DENV, que pode ser realizado por isolamento viral ou PCR via transcriptase reversa ou pela detecção de imunoglobulina IgG (persiste positiva por muito tempo) e IgM (positiva após 5-7 dias do início dos sintomas) através do ELISA em soro sanguíneo ou líquido (CAVANCANTI, 2017). Os principais diagnósticos diferenciais a serem considerados devem incluir as febres Zika e Dengue, febre do Ross River, infecção pelo arbovírus Mayaro (TAUIL, 2014), infecção pelo vírus O'Nyong-nyong, vírus do Nilo Ocidental, Oropouche, encefalite de Saint Louis, vírus Rocio e vírus da encefalite equina venezuelana (DA CUNHA, TRINTA, 2017).

O tratamento consiste em repouso, hidratação, uso de sintomáticos e fisioterapia contínua. Não há, até então, vacinas e tratamento etiológico disponíveis (as ET AL, 2017).

2.4.1 Transmissão do CHIKV e profilaxia

No Brasil, o CHIKV é transmitido pela picada de um artrópode, o mosquito *Aedes aegypti* – mesmo vetor da febre Zika, dengue e febre amarela – que faz repasto sanguíneo durante o dia em humanos e repousa no interior de habitações (HONORIO, 2015), tendo seu primeiro caso de transmissão autóctone no Brasil em setembro de 2014 (SA et al, 2017).

No mundo, outros vetores são conhecidos como *Eretmapodites chrysogaster*, *Culex annulirostris*, *Mansonia uniformis*, *Anopheles stephensi* e *Opifex fuscus* (DA CUNHA, TRINTA, 2017). O *Aedes albopictus* também figura como um dos vetores possíveis e um dos principais – suspeita-se que melhor adaptado às condições climáticas

ambientais (CAVALCANTI, 2017). Segundo teorias, essa adaptação aconteceu por conta da ocorrência da viremia na Ásia, que se deu pela da cepa africana do vírus, com mutações que aumentaram a virulência deste, favorecendo a infecção do *Ae. albopictus*. Assim, toda a viremia conhecida até então tinha sido causada por este sorotipo no *Ae. Albopictus*. Contudo, nos casos do Caribe foi notado que a transmissão aconteceu pelo *Ae. Aegypti* com o vírus com genótipo asiático e não o africano que já estava condicionado ao *Ae. Aegypti*, expressando claramente o caráter multifacetado e facilmente adaptável do CHIKV (VASCONCELOS, 2014) o que pode explicar a reemergência das epidemias mais recentes (TAUIL, 2014).

A transmissão vertical, embora seja incomum, foi relatada pela primeira vez durante epidemia nas Ilhas da Reunião e ocorreu em 50% das mulheres com viremia no parto (HONORIO, 2015). Este fator de transmissão é também relatado por Cavalcanti (2017), que afirma tal possibilidade de forma geral da gestante que se apresenta sorologia positiva durante o parto. Honorio (2015) ainda acrescenta que recém-nascidos infectados durante trabalho de parto nas Ilhas da Reunião apresentaram doença sintomática com manifestações graves (manifestações graves em cerca de 50% dos casos), incluindo encefalopatia em 90% dos acometidos (HONORIO, 2015).

Dada a grande possibilidade de adaptação ambiental e competência vetorial; condições climáticas convenientes; presença constante de criadouros do mosquito; grande atividade turística; circulação simultânea de outras arboviroses que dificultam o diagnóstico; extensão territorial do país com vetores possíveis em todo ele, é necessária vigilância permanente. Além disso, observa-se grande comprometimento da população economicamente ativa, tanto com limitação da atividade laboral, quanto com maior dispêndio de recursos do SUS, tendo interferência nociva e grande impacto na economia com consequências a curto, médio e longo prazos (HONORIO, 2015). Educação em saúde com fim dos criadouros, diagnóstico precoce, aprimoramento médico continuado; desenvolvimento de meios diagnósticos e protocolos mais específicos; vigilância atenta das autoridades competentes e investimento em pesquisa direcionada são algumas das medidas que devem ser tomadas a fim de minimizar os problemas ocasionados por epidemias por esta arbovirose (DONALISIO, 2015; TAUIL, 2014).

2.5 Coinfecções

A cocirculação dos vírus da Zika e Chikungunya foi observada inicialmente no ano de 2012 em regiões do Pacífico em associação também ao DENV. Devido à endemicidade e sazonalidade de ambos os vírus no Brasil, e pelo fato dos vetores de ambos os vírus terem proliferação em período chuvoso (MANIERO, 2016), tem-se notado a ocorrência de coinfeções dos vírus ZIKV e CHIKV. Muitos fatores relacionados a essa coinfeção ainda são incertos. A exemplo da incógnita se a inserção viral aconteceu realmente no período em que foram identificados os primeiros casos ou se, por algum motivo, o vírus permaneceu em estado de latência. (VALLE, PIMENTA, AGUIAR, 2016).

Segundo Donalisio et al (2017), o impacto da cocirculação destes arbovírus, assim como o gatilho imunológico frente a coinfeção ainda é desconhecido, bem como a relação com a intensidade das viremias. Contudo, ressalta ainda, que a morbidade e mortalidade tendem a aumentar significativamente, na medida em que grande contingente populacional é acometido, que casos graves são diagnosticados, impactando fortemente o sistema de saúde e economia, assim como ausência de profilaxia, diagnóstico e tratamento adequados (DONALISIO, 2017).

Acerca da sintomatologia para as coinfeções, os relatos indicam tanto sobreposição de sintomas (com apresentação clínica semelhante à infecção apenas por um dos vírus), quanto ausência de efeitos sinérgicos severos (PESSOA, 2016). Há também possibilidade enunciada que exista sintomatologia proporcional a ambos os vírus (ZAMBRANO, 2016). Por outro lado, há também a ocorrência proporcional de mais afecções neurológicas em coinfectados (ROTH, 2014) e relatos de casos de maiores complicações como rebaixamento do nível de consciência, meningoencefalite e polineuropatia periférica em coinfectados com ZIKV e CHIKV do que em coinfeção com DENV (BRITO, 2017).

Os impactos da viremia simultânea ainda estão em análise e discussão. Sardi (2016) expressa que a apresentação clínica em coinfeções parece favorecer o vírus presente em maior titularidade em pacientes com infecção aguda e sugere que podem sobressair os sintomas da última patologia adquirida. Todavia, há análises que sugerem que o vírus com adaptações da cepa que o tornaram mais patogênico ou vírus presente em maior quantidade é o que vai ditar a sintomatologia predominante, assim como a duração dos sintomas e sua gravidade. Diante do exposto, tornam-se ainda mais indispensáveis dados epidemiológicos que amparem a busca por diagnósticos mais coerentes (MANIERO, 2016).

Outros pontos ainda desconhecidos e que têm sido alvo de considerações para análise no futuro são os casos de coinfeção assintomáticos (ZAMBRANO, 2016). A partir da exposição destes números, pode-se, num momento não muito distante, descobrir um novo horizonte em que os dados de coinfeção podem ter sido ou estar sendo subestimados devido à subnotificação (ROTH, 2014). Consequências de coinfeção em gestantes também são desconhecidas, contudo existem protocolos para infecção por ZIKV para gestação que podem ser aplicados atualmente (VILLAMIL-GÓMEZ, 2016).

O diagnóstico clínico segue a mesma lógica das demais arboviroses apresentadas: usa-se como base quadro clínico e exames laboratoriais para complementação diagnóstica. O diferencial são as sorologias positivas para ambos os vírus (ZIKV e CHIKV). Assim como é importante observar, a partir do aumento de casos de coinfeção, até que período é encontrado amostras de RNA viral positivo nas amostras dos pacientes e se pode ser vista viremia prolongada (ZAMBRANO, 2016).

O manejo terapêutico será conforme a evolução e prognóstico do paciente (MANIERO, 2016). As principais ações visam à estabilização do quadro, podendo ser usada a plasmaférese recomendada em casos de Chikungunya (ZAMBRANO, 2016). Os extremos de idade, portadores de outras comorbidades e imunocomprometidos devem ser monitorizados com cautela, a fim de evitar impactos de reações mais graves das viremias. Para controle algico, deve-se seguir a gradação de uso dos analgésicos – com cuidado permanente para reações neurológicas adversas que sejam gatilho ou se confundam com sintomatologia da infecção viral – em caso de refratariedade do tratamento e permanência dos sintomas (DONALISIO et al, 2017).

O fluxo constante de pessoas torna a profilaxia um constante desafio, principalmente pelo turismo ser uma das fortes atividades econômicas. Entrementes, o uso de mosquitos (machos) transgênicos para que a descendência morra ainda em fase de larva, assim como a infecção de mosquitos pela bactéria Gram-negativa *Wolbachia* que inviabiliza os óvulos gerados têm sido uma nova ferramenta desenvolvida, embora ainda sem avaliação de risco divulgada, para ajudar no combate à epidemia de arboviroses no mundo (MANIERO, 2016).

O ônus da ausência de medidas profiláticas, de saúde pública, diagnóstico e tratamento adequados, assim como possibilidades de reinserção dos pacientes no mercado de trabalho têm sido relevantes (ROTH, 2014). Para além de tudo isto, os

números altos de pacientes coinfectados têm gerado comorbidades e um custo pessoal nos serviços de saúde, fazendo-se necessário desenvolvimento de protocolos adequados a essa nova realidade possível (VILLAMIL-GÓMEZ, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes infectados pelos vírus Zika e Chikungunya atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

3.2 Objetivos específicos

1- Quantificar os pacientes com suspeita de infecção por arboviroses ou os casos de microcefalia associados a arboviroses, atendidos nos serviços de infectologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

2 - Diagnosticar os pacientes com suspeita de infecção por arboviroses, para os vírus ZIKV e CHIKV.

3 - Avaliar aspectos epidemiológicos associados à infecção por ZIKV, por CHIKV, coinfeção destes vírus ou à apresentação clínica de sintomas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo e desenho experimental

A presente pesquisa é de cunho observacional, quantitativa, exploratória, em que se busca, a partir de observação e trabalho com determinada população.

4.2 Aspectos éticos

Todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo receberam explicação verbal acerca de seus objetivos e nos deram permissão para os incluir, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo envolveu pesquisa com seres humanos e cumpriu as recomendações das resoluções 196/96 e 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Faz parte de um Projeto mais amplo, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, intitulado “Estudo epidemiológico, clínico e imunológico nas infecções pelos vírus Zika, Chikungunya e Dengue na patogênese de anomalias fetais e em doenças de indivíduos adultos” (CAAE 54835916.2.0000.5546).

4.2.1 Coleta de informações clínico-epidemiológicas

As informações clínico-epidemiológicas foram obtidas através de entrevista guiada por questionário (ANEXO A).

4.2.2 Análise Estatística

Foram realizados cálculos estatísticos através do Microsoft Excel.

4.3 Local de realização do estudo e financiamento

O presente estudo foi desenvolvido – processamento de amostras e dados – no Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, situado a rua Cláudio Batista, s/n, bairro Santo Antônio, Aracaju – Sergipe.

O laboratório supracitado dispôs de todos os equipamentos necessários para a elucidação dos objetivos.

O presente estudo teve financiamento do CNPQ.

4.4 População estudada

Os pacientes foram recrutados por conveniência e de forma consecutiva nos serviços ambulatoriais do Hospital Universitário da UFS e em pontos de atendimento nos municípios de Itabaiana, Itabaiânia e Campo do Brito durante o período de março de 2015 a maio de 2018. Estes pacientes dirigiram-se aos serviços acima citados por demanda espontânea.

Após o diagnóstico, os pacientes foram alocados em grupos para posterior análise dos dados. Foram consideradas características tais como sexo e idade do paciente. Como sintomatologias, foram consideradas: febre, artralgia, exantema, conjuntivite, mialgia, dor retro-orbitária, linfadenopatia e a duração de cada um desses sintomas. Os grupos nos quais os pacientes foram subdivididos foram relacionados ao município no qual o paciente é residente; sintomatologias apresentadas segundo relato do paciente em entrevista; e com base no diagnóstico por PCR e da sorologia, positividade somente para ZIKV, somente para CHIKV, coinfeção ZIKV-CHIKV, negativo para ambos os vírus e paciente com exame sem resposta.

4.4.1 Critérios de inclusão

Utilizaram-se como critérios de inclusão pacientes com suspeita de infecção por ZIKV ou CHIKV a partir de sintomatologia sugestiva, bem como pais de crianças que nasceram com microcefalia na época do surto de ZIKV e suas crianças. Pacientes que estavam sendo tratados com imunossupressores, que apresentavam comorbidades e, no caso das mães de crianças com microcefalia, pacientes que foram diagnosticadas com outras infecções durante a gestação, foram excluídos.

4.5 Obtenção de soro e plasma

Foram coletados 4 ml de sangue total, através de venopunção, em tubos sem anticoagulante e 5ml de sangue total em tubos contendo EDTA. Os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm por 10 min. As amostras de plasma e soro foram conservadas à -80 °C.

4.6 Obtenção de RNA viral

O RNA viral foi extraído a partir de 140ul de amostras de soro ou plasma usando o QIAamp Viral RNA Mini kit (QIAGEN; Hilden, Germany) de acordo com as instruções do fabricante. O diagnóstico molecular foi realizado usando a técnica de PCR em tempo real que é um processo que mimetiza transcrição e replicação genômica através da amplificação em cadeia da RNA polimerase (NASCIMENTO et. al, 2010; SUAREZ et. al, 2010; PINHAL et. al, 2010) a partir de código genético viral.

4.7 Diagnóstico das infecções

4.7.1 Diagnóstico por PCR em tempo real

A transcrição reversa (RT) seguida pela reação em cadeia da polimerase em tempo real foi realizada usando o kit comercial Invitrogen SuperScriptR III PlatinumR(One-Step qRT-PCR System; ThermoFisher): 2x Reaction Mix (13.5 µL), H₂O free (0.5 µL), Primer Reverse (0.5 µL), 10 µM probe (0.5 µL), SuperScript™ III RT / Platinum™ Taq Mix (0.5 µL), com adição de 5 µL de RNA extraído para cada reação.

4.7.2 Diagnóstico por sorologia - ELISA

Para a detecção de anticorpos específicos contra ZIKV foi utilizado os Kits ELISA Anti-Zika Vírus IgM (Novagnost®) e ELISA Anti-Zika Vírus IgG (Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG®) seguindo as instruções do fabricante. De maneira geral, as amostras de pacientes foram diluídas na proporção de 1:101 em tampão de amostra disponível no kit e incubadas a 37 °C durante 1 hora. Em seguida, os poços da placa foram lavados 3 vezes com tampão de lavagem disponível no kit. Após o ciclo de lavagem, a IgG anti-humana secundária conjugada com a peroxidase foi adicionada aos poços e incubada a 37 °C por 30 minutos. Um novo ciclo de lavagem foi realizado e após, foi adicionado solução de cromogênio/substrato em cada poço da placa e incubado por 15 minutos à temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando 100 µL de solução de parada. A leitura da densidade óptica foi medida em 450 nm e 630 nm usando o espectrofotômetro Epoch (BioTek®). Os resultados foram avaliados semiquantitativamente. As amostras foram categorizadas como negativas (razão < 0,8), borderline (razão ≥ 0,8 a < 1,1) ou positiva (razão ≥ 1,1).

5 RESULTADOS

5.1 ZIKV, CHIKV, Coinfecções

Foram coletadas amostras biológicas de 392 pacientes. Destes, o resultado da qPCR mostrou que 236 foram negativos para ambos os vírus (60,20%); 18 coinfectados (4,59%); 118 foram positivos somente para Chikungunya (30,10%), 18 foram positivos somente para Zika (4,59%); dois não tinham resposta para ZIKV e eram negativos para CHIKV (0,51%), como descrito na Tabela 1. Outro dado expressivo mostrado na tabela, é a maior quantidade de casos de Chikungunya (30,10% do total de pacientes atendidos) em relação aos casos de Zika (4,59%).

Tabela 1 - Quantidade de pacientes diagnosticados por PCR em tempo real, separados por sexo recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

qPCR	Quantidade de pacientes n (%)	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)
Negativo para ambos os vírus	236 (60,20)	172 (72,88)	64 (27,12)
Coinfectados (CHIKV+ZIKV)	18 (4,59)	13 (72,22)	5 (27,77)
Positivos só para CHIKV	118 (30,10)	89 (75,42)	29 (24,57)
Positivos só para ZIKV	18 (4,59)	14 (77,77)	4 (22,23)
S/ resposta para ZIKV e negativo para CHIKV	2 (0,51)	2 (100)	0
Total de PCR feitos	392	290	102

Do total de pacientes inclusos nesta pesquisa, 26,02% foram homens e 73,97% foram mulheres. Entre eles, apenas 33 (32,35%) homens foram positivos para pelo menos um dos vírus e 103 (35,51%) mulheres. Para o vírus ZIKV, 14 mulheres (77,77% do total de pacientes positivos) foram positivas, e para o vírus CHIKV, 89 (75,42% do total de pacientes positivos). Entre os homens positivos, 4 (22,23%) foram positivos para ZIKV e 29 (24,57%) CHIKV (Tabela 1).

Em relação à faixa etária em que ocorreu maior incidência de casos, a Tabela 2 mostra um acometimento muito baixo em pessoas de 0-10 anos, destacando-se quantidade maior para pessoas entre 20-44 anos tanto para infecção isolada de CHIKV, isolada de ZIKV e coinfeções.

Tabela 2 – Faixa etária dos pacientes positivos para CHIKV, ZIKV e coinfectados em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Idade (anos)	CHIKV (n=118)	ZIKV (n=18)	CHIKV e ZIKV (n=18)
	n (%)	n (%)	n (%)
0-10	0	0	1 (5,55)
11-19	12 (10,16)	1 (5,55)	0
20-44	49 (41,52)	10 (55,55)	9 (50)
45-59	30 (25,42)	3 (16,66)	1 (5,55)
≥ 60	21 (17,79)	4 (22,23)	5 (27,77)
Não consta	6 (5,08)	0	2 (11,1)

Entre os municípios de residência dos pacientes acometidos (Tabela 3), destaca-se maior parte de casos de infecções por ZIKV, CHIKV e coinfeções em Aracaju (61,11%, 32,02% e 22,22%, respectivamente), seguido por Campo do Brito (18,64%) e Itabaianinha (14,40%) em casos somente com CHIKV.

Para casos somente de ZIKV, Itabaianinha figura com 16,66% dos casos e em termos de coinfeção, após Aracaju, Itabaiana se sobrepõe aos demais municípios com 4 casos (16,66% e 22,22% respectivamente). Este município apresentou, entretanto, a mesma quantidade média de casos (4 pessoas) de coinfeção que Aracaju, sendo que a capital é um município com quantitativo populacional bem maior (Tabela 3).

Tabela 3 - Quantidade de casos positivos para CHIKV, ZIKV e coinfectados, divididos por município de residência em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Município	CHIKV (n=118)	ZIKV (n=18)	CHIKV e ZIKV (n=18)
	n (%)	n (%)	n (%)
Aracaju	38 (32,02)	11 (61,11)	4 (22,22)
Areia Branca	1 (0,84)	1 (5,55)	0
Campo do Brito	22 (18,64)	1 (5,55)	3 (16,66)
Capela	0	1 (5,55)	0
Graccho Cardoso	1 (0,84)	0	0
Itabaiana	9 (7,62)	1 (5,55)	4 (22,22)
Itabaianinha	17 (14,40)	3 (16,66)	2 (11,1)
Lagarto	2 (1,69)	0	0
Laranjeiras	1 (0,84)	0	0
Macambira	8 (6,77)	0	0
Malhador	1 (0,84)	0	0
Moita Bonita	4 (3,38)	0	0
Nossa Senhora da Glória	1 (0,84)	0	0
Nossa Senhora do Socorro	4 (3,38)	1 (5,55)	1 (5,55)
Pinhão	1 (0,84)	0	0
São Cristóvão	1 (0,84)	0	1 (5,55)
São Domingos	2 (1,69)	0	0
Porto da Folha	0	1 (5,55)	0
Tobias Barreto	0	0	1 (5,55)
TOTAL	118	18	18

Acerca das sintomatologias encontradas, a predominância dos sintomas no sexo feminino é notável. Dentre os sintomas elencados, os pacientes sintomáticos apresentaram quase todos eles, sendo que a febre é porcentualmente maior em infectados por CHIKV (86,44%) e coinfectados (83,33%); artralgia e mialgia possuem distribuição bem uniforme em infectados com ZIKV (88,88% para artralgia e 83,33% para mialgia), CHIKV (87,28% para artralgia e 83,89% para mialgia), assim como em coinfectados (83,33% para artralgia e 66,66% para mialgia).

Outro ponto de destaque fica por conta de sintomas menos frequentes como conjuntivite (11,10%), linfadenopatia (11,10%) e dor retro-orbitária (33,32%) em infectados pelo ZIKV que, em mulheres, apresenta 100% de frequência, ao passo que não se apresenta no sexo masculino. A distribuição dos sintomas em coinfectados é

quase homogênea em ambos os sexos (com exceção da linfadenopatia e exantema que são mais frequentes em mulheres - 83,33% e 90,90%, respectivamente - no grupo de coinfectados. O exantema se apresenta como um dos principais sintomas da infecção por ZIKV presente em 66,66% dos casos.

É interessante observar também que conjuntivite se apresenta com mais que o dobro de frequência em pacientes com Chikungunya (26,27%) e não de Zika (11,10%) ou coinfectados (11,10%). Assim também a linfadenopatia, que apresenta frequência bem baixa em infectados somente com CHIKV (17,79%) ou ZIKV (11,10%), mas triplica de incidência em coinfectados (33,33%); diferentemente da mialgia que se apresenta bem frequente em infectados somente com um dos vírus (83,89% em CHIKV, 83,33% em ZIKV), mas cai bastante em pacientes com coinfecção (66,66%).

Tabela 4 – Sintomatologia clínica relatada pelos pacientes positivos para CHIKV, ZIKV e coinfectados, separados por sexo em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Sintomas Clínicos	CHIKV (n=118)	ZIKV (n=18)	CHIKV e ZIKV (n=18)
	n (%)	n (%)	n (%)
Febre	102 (86,44)	10 (55,55)	15 (83,33)
Homens	25 (24,5)	2 (20)	4 (26,66)
Mulheres	77 (75,5)	8 (80)	11 (73,33)
Artralgia	103 (87,28)	16 (88,88)	15 (83,33)
Homens	25 (24,27)	2 (12,5)	4 (26,66)
Mulheres	78 (75,72)	14 (87,5)	11 (73,33)
Exantema	66 (55,93)	12 (66,66)	11 (61,11)
Homens	13 (19,69)	1 (8,33)	1 (9,09)
Mulheres	53 (80,30)	11 (91,66)	10 (90,90)
Conjuntivite	31 (26,27)	2 (11,1)	2 (11,1)
Homens	10 (32,25)	0	1 (50)
Mulheres	21 (67,74)	2 (100)	1 (50)
Mialgia	99 (83,89)	15 (83,33)	12 (66,66)
Homens	23 (23,23)	2 (13,33)	4 (33,33)
Mulheres	76 (76,77)	13 (86,66)	8 (66,66)
Dor retro-orbitária	56 (47,45)	6 (33,32)	5 (27,77)
Homens	17 (30,35)	0	2 (40)
Mulheres	39 (69,64)	6 (100)	3 (60)
Linfadenopatia	21 (17,79)	2 (11,1)	6 (33,33)
Homens	3 (14,28)	0	1 (16,66)
Mulheres	18 (85,71)	2 (100)	5 (83,33)

5.2 Microcefalia

Foram coletadas amostras biológicas de 73 recém-nascidos e de 102 progenitores, sendo 72 mães e 30 pais. A partir destes dados, verificou-se que 44 (60,27%) destas crianças apresentaram perímetro cefálico abaixo do esperado (Tabela 5) e 61,64% delas tiveram identificação de microcefalia grave (Tabela 6). Destas crianças com microcefalia, 36 (49,31%) nasceram em 2015, 29 (39,72%) em 2016 e 4 (5,47%) em 2017, notando-se queda claramente vertiginosa nos anos subsequentes de casos recebidos neste Hospital Universitário. Sendo que 29 casos (39,72%) foram coletados no ano de 2016, 27 (36,98%) no ano de 2017 e 4 (5,47%) coletados no ano de 2018 (13 casos sem a informação).

Tabela 5 – Perímetro cefálico ao nascimento de crianças com microcefalia associada à infecção por ZIKV recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Perímetro cefálico	Quantidade de casos
Abaixo do esperado	44 (60,27%)
Adequado	7 (9,58%)
Acima	1 (1,36%)
Não especificado	21 (28,56%)
TOTAL	73

Analisando-se por mês, os meses de outubro a dezembro despontaram no número de casos de nascimentos em 2015, sendo responsáveis por 22,22%, 30,55% e 27,77%, respectivamente; contra os maiores percentuais de 2016 que se concentraram nos meses de janeiro e fevereiro com 31,03% e 20,68%, respectivamente.

Tabela 6 – Classificação perímetro cefálico em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Identificação do RN com micro	Quantidade de casos
Microcefalia grave	45 (61,64%)
Normal	7 (8,23%)
Não especificado	22 (30,13%)
TOTAL	73

Tabela 7 – Sexo de pacientes com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Sexo Bebês	Quantidade de casos
Masculino	32 (43,83%)
Feminino	41 (56,16%)
TOTAL	73

Ao nos voltarmos para as sintomatologias apresentadas pelos progenitores (72 mães e 30 pais), o sintoma mais apresentado por ambos foi o exantema com 63 registros (80,50%) em mães e 79,92% nos pais. Entre as mães, nenhuma sintomatologia teve percentual tão alto. As demais tiveram índices bem próximos como febre, artralgia e mialgia (45,83%, 44,44% e 38,88%, respectivamente). Entre os pais, os sintomas mais apresentados após o exantema foram febre com um percentual bem mais baixo que o apresentado pelas mães – 36,66% - e mialgia com 43,33% das queixas. Ademais, cefaleia foi sintoma apresentado por 4,08% das mães, sendo que 100% foram sintomáticas, versus 50% de pais sintomáticos (Tabela 8).

Tabela 8 – Sintomas relatados pelos progenitores de crianças com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Sintomas presentes	Mães	Pais	Bebês
Febre	33 (45,83%)	11 (36,66%)	1 (1,36%)
Artralgia	32 (44,44%)	10 (33,33%)	
Exantema	63 (80,5%)	24 (79,92%)	
Conjuntivite	4 (5,55%)	2 (6,66%)	
Mialgia	28 (38,88%)	13 (43,33%)	
Dor retro-orbitária	19 (26,38%)	7 (23,33%)	
Linfadenomegalia	6 (8,33%)	4 (13,32%)	
Prurido	4 (5,55%)	1 (3,33%)	
Não especificado			72 (98,64%)
TOTAL	72	30	73

Sobre o período de ocorrência dos sintomas, os pais registraram 3 casos (10%) antes da gestação, 1 (3,33%) após a gestação e 2 (6,66%) durante a gestação. Já nas mães que apresentaram sintomas da infecção por ZIKV, em 1,36% apresentou sintomatologia antes da gestação e o mesmo percentual após a gestação, 18,05% no primeiro trimestre,

9,72% no segundo trimestre, 8,33% no terceiro trimestre e 2,72% no primeiro e segundo trimestres.

Tabela 9 – Período ocorrência de sintomas nas progenitoras de crianças com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Período ocorrência dos sintomas nas mães	Quantidade de casos
Antes da gestação	1 (1,36%)
Após gestação	1 (1,36%)
1º tri	13 (18,05%)
2ºtri	7 (9,72%)
3ºtri	6 (8,33%)
1º e 2º trimestres	2 (2,72%)
Não soube informar	21 (29,16%)
Não consta	21 (29,16%)
TOTAL	72

Tabela 10 – Período ocorrência de sintomas nos progenitores de crianças com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Período de ocorrência dos sintomas nos pais em relação à gestação	Quantidade de casos
Antes da gestação	3 (10%)
Após a gestação	1 (3,33%)
Durante a gestação	2 (6,66%)
Não soube informar	11 (36,66%)
Não se adéqua	1 (3,33%)
Não consta	12 (40,02%)
TOTAL	30

Curiosamente, os recém-nascidos do período coletado tinham idades gestacionais correspondentes ao período designado como “a termo” (entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias) em ambos os períodos seguindo o padrão da totalidade de casos, em que os recém-nascidos a termo foram em 57,53%. Os casos de pacientes que residem efetivamente na capital foram responsáveis por apenas 5,47% e a diferença

entre os sexos foi sutil, registrando 32 casos (48,83%) masculinos e 41 (56,16%) femininos.

Tabela 11 – Idade gestacional de nascimento dos bebês com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Idade gestacional	Quantidade de casos
Pré-termo (menos de 37 semanas)	3 (4,10%)
Termo (37 semanas a 41 semanas e 6 dias)	42 (57,53%)
Pós-termo (42 semanas em diante)	3 (4,10%)
Não consta	25 (34,24%)
TOTAL	73

Tabela 12 – Cidade de residência dos progenitores e pacientes com microcefalia em pacientes recebidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

Cidade Bebês	Quantidade de casos
Amparo do S. Francisco	1 (1,36%)
Aracaju	4 (5,47%)
Areia Branca	1 (1,36%)
Carira	1 (1,36%)
Cristinápolis	1 (1,36%)
Estância	1 (1,36%)
Frei Paulo	1 (1,36%)
Graccho Cardoso	1 (1,36%)
Itabaiana	7 (9,58%)
Itabaianinha	4 (5,47%)
Itaporanga D’Ajuda	1 (1,36%)
Lagarto	3 (4,10%)
Malhador	1 (1,36%)
Maruim	1 (1,36%)
Monte Alegre	1 (1,36%)
Muribeca	1 (1,36%)
Nossa Senhora da Glória	3 (4,10%)
Nossa Senhora das Dores	1 (1,36%)
Nossa Senhora do Socorro	10 (13,69%)
Pacatuba	2 (2,72%)
Pedrinhas	1 (1,36%)
Pirambu	1 (1,36%)
Poço Redondo	4 (5,47%)

Propriá	2 (2,72%)
Riachão do Dantas	2 (2,72%)
Ribeirópolis	1 (1,36%)
Salgado	1 (1,36%)
São Miguel do Aleixo	1 (1,36%)
Simão Dias	3 (4,10%)
Siriri	2 (2,72%)
Santa Luzia do Itanhi	3 (4,10%)
Tobias Barreto	2 (2,72%)
Tomar do Geru	1 (1,36%)
Umbaúba	3 (4,10%)
TOTAL	73

6 DISCUSSÃO

O presente estudo tem a função de traçar e avaliar o perfil epidemiológico dos infectados somente por um dos vírus da Zika, Chikungunya e Coinfectados. Os resultados, em geral, ratificam a descrição da literatura. Contudo, sinalizam que mais de 60% dos casos são negativos para ambos os vírus o que corrobora a dificuldade diagnóstica, dada a similaridade dos sintomas da infecção por ZIKV e CHIKV e outras viremias circulantes da população (ZAMBRANO, 2016). Além disso, são relevantes as dificuldades diagnósticas encontradas nas realizações de exames laboratoriais decorrentes da baixa carga viral em algumas amostras.

Os números apontam para a prevalência de casos do sexo feminino talvez por maior acompanhamento médico desta parcela da população ou por tropismo dos vírus a este sexo – fatores a serem esclarecidos no decorrer do tempo. Ademais, nota-se mais de 60% de casos negativos para ambos os vírus. Por serem pacientes residentes em área endêmica para outros arbovírus que causam sintomatologia parecida com as causadas pelos vírus ZIKV e CHIKV, é possível que esses pacientes sejam positivos para outras arboviroses que não foram testadas neste estudo, como o DENV, por exemplo, que possui sintomatologia semelhante, já que o local estudado está inserido em área endêmica. Todavia, só foram testados CHIK e ZIKV.

É notório que muitos casos de infecção por ZIKV são assintomáticos (ao contrário dos casos de CHIKV em que grande parte é sintomático [BRAGA, 2016]), o que pode explicar a baixa quantidade de pacientes registrados, entretanto é importante perceber que na circulação de ambos os vírus na população há a possibilidade de predisposição também a casos de coinfecção (CARDOSO, 2015).

Acerca da sintomatologia, destacam-se em infecções por CHIKV, febre, artralgia e mialgia, com quadro mais prolongado (KEESEN, 2017). Em pacientes acometidos pelo ZIKV, artralgia, exantema e mialgia foram a tônica. As sintomatologias mais expressivas em coinfectados são febre, artralgia, exantema, mialgia; todavia, de apresentação clínica bastante variada, quadro prolongado e com inferência de que o contágio foi feito por vetores que carregavam ambos os vírus (ZAMBRANO, 2016). Contudo, um dado que chama bastante atenção nesta pesquisa é

a presença de, aproximadamente, o triplo de registros de linfonomegalia em coinfectados em relação aos infectados por somente um dos vírus (BRAGA, 2016).

Noutra perspectiva, temos o panorama dos pacientes com microcefalia em que a relação denexo causal com a infecção pelo ZIKV pode ser considerada, já que a maioria das sorologias para IgG de ZIKV dos pacientes que apresentaram essa condição foi positivo, atestando o contato com o vírus, e já que outras causas que poderiam gerar microcefalia congênita nas crianças foram afastadas. Ademais, mais de 60% dos bebês de mães infectadas apresentaram perímetro cefálico abaixo do esperado com números expressivos entre os anos de 2015 e 2017, corroborando com os dados de Abreu (2017).

Sobre os progenitores dos neonatos com microcefalia, a maioria não soube informar o período da ocorrência dos sintomas. Este fato talvez se deva à maioria dos casos de infecção pelo ZIKV serem assintomáticos ou poderem apresentar sintomas brandos (SALGE, 2016). Aos que relataram sintomatologia, os dados fortalecem a literatura, conforme Hanzlik (2017), com predomínio de exantema, febre e artralgia para mães e pais; acrescentando-se mialgia relatada em percentual maior pelos pais.

Outrossim, em torno de 18% das mães apresentaram os sintomas relacionados à infecção pelo ZIKV no 1º trimestre de gestação e os pais, antes e durante a gestação (BRAGA, 2017). Além disso, é importante notar que somente 1,36% dos bebês que apresentaram microcefalia apresentaram febre. Não há dados de outros sintomas ou não se aplicam. Acerca da idade gestacional, observa-se que a maioria dos pacientes que apresentaram microcefalia nasceram a termo (57,53%) e são observados prevalência dos casos nas cidades de Nossa Senhora do Socorro (13,69%) e Itabaiana (9,58%) (SALGE, 2016).

Por conta do viés de memória, algumas informações não puderam ser obtidas. Contudo, os dados epidemiológicos mostrados aqui são relevantes para caracterizar a população atendida no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. Este trabalho traz subsídios para melhor entender as características epidemiológicas dos pacientes frente às infecções pelo ZIKV e CHIKV. Desta forma, traz contribuições relevantes do ponto de vista científico e social uma vez que, ao cumprir os objetivos descritos neste projeto, apontou peculiaridades da população local, que podem estar associadas ao desfecho clínico e que podem ser importantes para o manejo terapêutico durante a patogênese da doença. Estes achados podem contribuir para o

desenvolvimento de alternativas imunoterapêuticas e imunoproláticas para estas infecções, o que é imprescindível para a prevenção no acometimento de danos neurológicos ao paciente, a exemplo da SCZ, um grave problema de saúde pública com inquestionável impacto social.

7 CONCLUSÃO

Observou-se perfil epidemiológico com predominância em pacientes do sexo feminino para todas as infecções analisadas. Acerca da apresentação de sintomatologia para infecção por somente um dos vírus ou coinfeção foi homogênea. Os sintomas são similares entre si, com predominância de mialgia, artralgia e febre – compatível com o que vem sendo descrito na literatura.

Nos progenitores de pacientes com microcefalia – infectados por ZIKV –, observa-se que o quantitativo de mães é bem superior ao de pais. Contudo, aos que se mostram sintomáticos, já que a literatura figura maioria assintomática e os dados corroboram isto, há predominância de exantema, mialgia e artalgia. Notou-se também apresentação dos sintomas em períodos diversos da gestação.

Merece destaque que os dados levantados em infectados por CHIKV encontraram pacientes em período também posterior à fase aguda. É relevante destacar a artropatia significativa adquirida pelos pacientes mesmo meses após fase de viremia, caracterizando de forma marcante os portadores desta condição.

Ademais, observou-se que pacientes coinfectados apresentam a maioria das sintomatologias analisadas muito semelhante com infecção por apenas um dos vírus. Todavia, outras sintomatologias como linfadenopatia se exacerbam de forma significativa com a coinfeção ou podem ser atenuados como aconteceu com a mialgia, o que é foco de atenção, dado ao pequeno quantitativo mundial descrito com este perfil.

Outrossim, a caracterização da população local é de suma importância para cooperação com as bases da ciência. Educação em saúde, identificação de grupos vulneráveis, conhecimento de sintomatologias sugestivas e particularidades são pontos relevantes deste estudo. Longe da intenção de exaurir o tema, esta pesquisa tem horizontes para além dos descritos nestas linhas. Pretende-se, entretanto, diminuir a distância entre medidas ideais e iniciativas eficazes e condizentes com a realidade.

8 ARTIGO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS ZIKA E CHIKUNGUNYA ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS INFECTED BY THE ZIKA AND CHIKUNGUNYA VIRUS AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF SERGIPE

Jéssica Silveira de Almeida¹; Camilla Nathália Oliveira Santos²; Roque Pacheco de Almeida³;

¹Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe; ²Mestre em; ³Doutor em

Abstract

Arboviruses are endemic all over the world. Among those highlighted in Brazil are those caused by the Zika (ZIKV) and Chikungunya (CHIKV) viruses, which have been presented as a serious public health problem and have impacted in several sectors of society. The multiple forms of virus delivery, the wide range of associated symptoms, as well as the lack of specificity make the diagnosis a challenge and the complementarity of the laboratory tests, a necessity. Recently, in addition to the association of these viruses with syndromes and chronic conditions such as ZIKV Congenital Syndrome, Guillain-Barré and polyarthritis, cases of coinfections of ZIKV and CHIKV have been found. In view of the number of patients treated with suspicion of arboviruses, in the University Hospital services of the Federal University of Sergipe and the absence of data that characterize them, the present study aimed to identify this population, through diagnosis and clinical and epidemiological information. Serum and plasma samples from the patients were obtained and used in the diagnosis for ZIKV and CHIKV, performed by real - time polymerase chain reaction (qPCR) technique or by ELISA. The observed results give support for a better understanding of the epidemiological dynamics of these arboviruses in the state of Sergipe, and may contribute to new horizons in science.

Keywords: Arboviroses. Vírus. Zika. Chikungunya. Coinfection. Epidemiology.

Resumo

As arboviroses são endêmicas em todo o mundo. Dentre as que se destacaram no Brasil, estão as causadas pelos vírus da Zika (ZIKV) e Chikungunya (CHIKV), que têm se apresentado como um grave problema de saúde pública e têm impactado em vários setores da sociedade. As múltiplas formas de veiculação dos vírus, a ampla gama de sintomatologias associadas, assim como a inespecificidade dos sintomas tornam o diagnóstico um desafio e a complementariedade dos exames laboratoriais, uma necessidade. Recentemente, além da associação destes vírus à síndromes e condições crônicas – como a Síndrome Congênita do ZIKV, Guillain-Barré e poliartrite –, casos de coinfeções de ZIKV e CHIKV têm sido encontrados. Diante do número de pacientes atendidos com suspeita de arboviroses, nos serviços Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e da não existência de dados que os caracterize, o presente trabalho teve como objetivo identificar essa população, por meio do diagnóstico e de informações clínico-epidemiológicas. Amostras de soro e plasma dos pacientes foram obtidas e utilizadas no diagnóstico para ZIKV e CHIKV, realizado através da técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) ou por ensaio de imunoabsorção – ELISA. Os resultados observados dão subsídios para um melhor entendimento acerca da dinâmica epidemiológica destas arboviroses no estado de Sergipe, bem como podem contribuir para novos horizontes subsequentes na ciência.

Palavras-chave: Arboviroses. Vírus. Zika. Chikungunya. Coinfecção. Epidemiologia.

INTRODUÇÃO

As arboviroses são doenças transmitidas por vetores artrópodes, que veiculam vírus como os da Zika (ZIKV), febre Chikungunya (CHIKV), Dengue (DENV) e Febre Amarela. (BRITO, 2017). Isolado pela primeira vez de um macaco do gênero Rhesus em 1947, Uganda (MINER, 2016), o ZIKV foi registrado inicialmente nas imediações das ilhas da Micronésia, os vírus ZIKV e CHIKV vinham se dissipando progressivamente na Ásia, Américas e África, causando grandes epidemias (MAGALHÃES, 2017), poupando poucos continentes e sendo encontrados casos, inclusive, em locais não endêmicos (PESSÔA, 2016). No Brasil, as arboviroses que se destacaram em número de infectados no Brasil nos últimos anos, estão as causadas pelo vírus ZIKV e CHIKV. Os grandes surtos ocorridos entre 2015 e 2016, relacionados a essas arboviroses mostraram-se como um grave problema de saúde pública. Devido à magnitude do surto, a Organização Mundial da Saúde declarou Estado de Emergência de Saúde Pública Internacional a fim de controlar a situação (WHO, 2016).

Dentre outros sintomas, infecções por ZIKV são caracterizadas por um quadro oligossintomático com queda do estado geral, febre, exantema, leucocitose (FOURCADE, 2016) e com diversas síndromes associadas - a exemplo da Síndrome Congênita do ZIKV e Síndrome de Guillain-Barré (VILLAMIL et. al, 2016; CARDOSO et. al, 2015; KEESEN et. al, 2017). Ademais, os quadros de infecção por CHIKV tem como patognomônicos quadros de poliartrite simétrica limitante, persistente por longo período, além da mialgia e artralgia característicos (REIS, 2015). No nordeste brasileiro e, especialmente em Pernambuco, segundo Pessôa (2016), e Sergipe, as arboviroses tem apresentado um novo viés a partir de quadros clínicos sugestivos de ambas as patologias, sendo encontrados nesses pacientes, coinfeção – confirmados por técnicas moleculares (PESSÔA, 2016).

Patologias oriundas da infecção pelo vírus ZIKV e CHIKV têm demonstrado quadros clínicos cada vez mais amplos e complexos, assim como similaridade de alguns sintomas e inespecificidade deles um desafio constante para diagnóstico. Estudos estimam que, aproximadamente, 80% dos infectados por ZIKV são assintomáticos (LOPES, 2014), ao contrário da infecção por CHIKV em que é relatada presença de sintomas na maioria das vezes. Esta situação tem levantado dúvidas sobre a real gravidade desta condição, já que possibilidades aventadas permeiam entre o agravamento do estado geral de pessoas com ambas as doenças, atenuação de sinais e sintomas e aumento da morbimortalidade. Torna-se, portanto, imprescindível a caracterização dos pacientes infectados, bem como promissora a observação de quadros clínicos de coinfeção nas unidades de referência – caso do Hospital Universitário da UFS –, a fim de traçar um perfil epidemiológico da população acometida com estas infecções e comparar as variantes com a literatura científica para construção de dados epidemiológicos mais consistentes, posterior adequação de políticas públicas com a coerência necessária, assim como instituição de terapêuticas mais eficientes por profissionais de saúde.

MÉTODOS

A presente pesquisa é de cunho quantitativo, exploratório, onde se busca, a partir de observação e trabalho com determinada população, obter dados para as análises pretendidas (TRIVIÑOS, 2013). Esta pesquisa inclui seres humanos e possui aprovação do comitê de ética em pesquisa (CAAE 54835916.2.0000.5546).

Todos os pacientes que aceitaram participar deste estudo receberam explicação verbal acerca de seus objetivos e nos deram permissão para incluí-los através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As informações clínico-epidemiológicas foram obtidas através de entrevista guiada por questionário.

O presente estudo foi desenvolvido – processamento de amostras e dados – no Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS).

Os pacientes foram recrutados por conveniência e de forma consecutiva nos serviços ambulatoriais do HU-UFS e em pontos de atendimento nos municípios de Itabaiana, Itabaianinha e Campo do Brito, durante o período de março de 2015 a maio de 2018. Estes pacientes dirigiram-se aos serviços acima citados por demanda espontânea.

Foram consideradas características tais como sexo e idade do paciente; e como sintomatologia febre, artralgia, exantema, conjuntivite, mialgia, dor retro-orbitária, linfadenopatia e a duração de cada um desses sintomas. Após o diagnóstico, os pacientes foram alocados em grupos para posterior análise dos dados. Os grupos nos quais os pacientes foram divididos foram: município no qual o paciente é residente; sintomatologias apresentadas segundo paciente afirmou em entrevista; e com base no resultado da análise sanguínea por qPCR, positividade somente para ZIKV, somente para CHIKV, coinfeção ZIKV-CHIKV, negativo para ambos os vírus e paciente com exame sem resposta.

Utilizaram-se como critérios de inclusão pacientes com suspeita de infecção por ZIKV ou CHIKV a partir de sintomatologia sugestiva. Pacientes que estavam recebendo tratamentos com imunossupressores, que apresentavam comorbidades ou que tinham diagnósticos de outras infecções durante a gestação foram excluídos.

Foram coletados 4ml de sangue total, através de venipunção, em tubos sem anticoagulante e 5ml de sangue total em tubos contendo EDTA. Os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm por 10 min. As amostras de plasma e soro foram conservadas à -80 °C.

O RNA viral foi extraído a partir de 140ul de amostras de soro ou plasma usando o QIAamp Viral RNA Mini kit (QIAGEN; Hilden, Germany) de acordo com as instruções do fabricante. O diagnóstico molecular foi realizado usando a técnica de PCR em tempo real.

A transcrição reversa (RT) seguida pela qPCR foi realizada usando o kit comercial Invitrogen SuperScript[®] III Platinum[®] (One-Step qRT-PCR System; ThermoFisher): 2x Reaction Mix (13.5 µL), H₂O free (0.5 µL), Primer Reverse (0.5 µL), 10 µM probe (0.5 µL), SuperScript[™] III RT / Platinum[™] Taq Mix (0.5 µL), com adição de 5 µL de RNA extraído para cada reação.

Este estudo envolveu pesquisa com seres humanos, cumpriu as recomendações das resoluções 196/96 e 466/12 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e tem a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram coletadas amostras biológicas de 392 pacientes. Destes, 236 foram negativos para ambos os vírus (59,89%); 18 coinfectados (4,59%); 118 foram positivos só para Chikungunya (30,10%), 18 foram positivos só para Zika (4,59%); 2 não tinham resposta para ZIKV e eram negativos para CHIKV (0,51%), como descrito na Tabela 1. Estes números apontam para a prevalência de casos do sexo feminino por maior acompanhamento médico desta parcela da população (LOPES, 2014) – fatores a serem esclarecidos no decorrer do tempo. Ademais, nota-se mais de 60% de casos negativos para ambos os vírus.

Outro dado expressivo mostrado pela tabela é a maior quantidade de casos de Chikungunya (30,30%) em relação aos casos de Zika (4,59 [SARDI, 2016]). Aventando-se, com isso, dificuldade diagnóstica do ZIKV, devido à baixa viremia.

Tabela 1 – Quantitativo e diagnóstico de pacientes atendidos de março de 2015 a maio de 2018.

qPCR	Quantidade de pacientes / n (%)	Sexo feminino n (%)	Sexo masculino n (%)
Negativo para ambos os vírus	236 (59,89)	172 (72,88)	64 (27,12)
Coinfectados (CHIKV+ZIKV)	18 (4,59)	13 (72,22)	5 (27,77)
Positivos só para CHIKV	118 (30,10)	89 (75,42)	29 (24,57)
Positivos só para ZIKV	18 (4,59)	14 (77,77)	4 (22,23)
S/ resposta para ZIKV e negativo para CHIKV	2 (0,51)	2 (100)	0
Total	392	118	38

Em relação à faixa etária em que ocorreu maior incidência de casos, dentre a população atendida nos serviços do Hospital Universitário de Sergipe, a Tabela 2 mostra um acometimento muito baixo em pessoas de 0-10 anos (de 0 a 5%, aproximadamente). Destaca-se, portanto, quantidade maior para pessoas entre 20-44 anos tanto para infecção isolada de CHIKV (41,52%), isolada de ZIKV (55,55%) e coinfeções (50%).

Tabela 2 - Faixas etárias dos pacientes por arbovirose

Idade (anos)	CHIKV (n=118) n (%)	ZIKV (n=18) n (%)	CHIKV e ZIKV (n=18) n (%)
0-10	0	0	1 (5,55)
11-19	12 (10,16)	1 (5,55)	0
20-44	49 (41,52)	10 (55,55)	9 (50)
45-59	30 (25,42)	3 (16,66)	1 (5,55)
≥ 60	21 (17,79)	4 (22,23)	5 (27,77)
Não consta	6 (5,08)	0	2 (11,1)

Acerca das sintomatologias encontradas, a predominância dos sintomas no sexo feminino é notável (VILLAMIL, 2016). Dentre os sintomas elencados, os pacientes sintomáticos apresentaram quase todos eles, sendo que a febre é porcentualmente maior em infectados por CHIKV (86,44%) e coinfectados (83,33%); artralgia e mialgia possuem distribuição bem uniforme em infectados por ZIKV, CHIKV, assim como em coinfectados (em torno de 80%). Outro ponto de destaque fica por conta de sintomas menos frequentes como conjuntivite, linfadenopatia e dor retro-orbitária em infectados pelo ZIKV que, em mulheres, apresenta 100% de frequência, ao passo que não se apresenta no sexo masculino. Esta caracterização é diferente da distribuição em coinfectados, em que há quase homogeneidade em ambos os sexos. Excetua-se a isso, linfadenopatia que é três vezes mais frequente no grupo de coinfectados.

É interessante observar também que conjuntivite se apresenta com mais que o dobro de frequência em pacientes com Chikungunya (26,27%) quando comparado com os pacientes infectados por ZIKV (11,1%) e coinfectados; e a linfadenopatia que apresenta presença bem baixa em infectados somente com CHIKV (17,79%) ou ZIKV (11,1%), mas triplica de frequência em coinfectados (33,33%). Já a mialgia se apresenta bem presente em infectados somente com um dos vírus (seja ele ZIKV ou CHIKV), mas cai bastante em pacientes com coinfeção (66,66%).

Tabela 3 - Quantificação dos pacientes sintomáticos por sintomatologia relatada e sexo.

Sintomas Clínicos	CHIKV (n = 118) n (%)	ZIKV (n = 18) n (%)	CHIKV e ZIKV (n = 18) n (%)
Febre	102 (86,44)	10 (55,55)	15 (83,33)
Homens	25 (24,5)	2 (20)	4 (26,66)
Mulheres	77 (75,5)	8 (80)	11 (73,33)
Artralgia	103 (87,28)	16 (88,88)	15 (83,33)
Homens	25 (24,27)	2 (12,5)	4 (26,66)
Mulheres	78 (75,72)	14 (87,5)	11 (73,33)

Exantema	66 (55,93)	12 (66,66)	11 (61,11)
Homens	13 (19,69)	1 (8,33)	1 (9,09)
Mulheres	53 (80,30)	11 (91,66)	10 (90,90)
Conjuntivite	31 (26,27)	2 (11,1)	2 (11,1)
Homens	10 (32,25)	0	1 (50)
Mulheres	21 (67,74)	2 (100)	1 (50)
Mialgia	99 (83,89)	15 (83,33)	12 (66,66)
Homens	23 (23,23)	2 (13,33)	4 (33,33)
Mulheres	76 (76,76)	13 (86,66)	8 (66,66)
Dor retro-orbitária	56 (47,45)	6 (33,32)	5 (27,77)
Homens	17 (30,35)	0	2 (40)
Mulheres	39 (69,64)	6 (100)	3 (60)
Linfadenopatia	21 (17,79)	2 (11,1)	6 (33,33)
Homens	3 (14,28)	0	1 (16,66)
Mulheres	18 (85,71)	2 (100)	5 (83,33)

Acerca da microcefalia, foram coletadas amostras biológicas de 73 recém-nascidos e de 102 progenitores sendo 72 mães e 30 pais. A partir destes dados (sendo que não foi possível obter informações de 28,56% dos bebês com microcefalia), verificou-se que 44 (60,27%) destas crianças apresentaram perímetro cefálico abaixo do esperado e 61,64% delas tiveram identificação de microcefalia grave. Destas, 36 (49,31%) nasceram em 2015, 29 (39,72%) em 2016 e 4 (5,47%) em 2017, notando-se vertiginosa queda de casos recebidos nesta unidade nos anos subsequentes.

Tabela 4 – Perímetro cefálico das crianças com microcefalia relacionada à ZIKV

Perímetro cefálico	Quantidade de casos
Abaixo do esperado	44 (60,27%)
Adequado	7 (9,58%)
Acima	1 (1,36%)
Não consta	21 (28,56%)
Total de bebês	73

Tabela 5 – Sexo pacientes com microcefalia recebidos

Sexo Bebês	Quantidade de casos
Masculino	32 (43,84%)
Feminino	41 (56,16%)

Ao nos voltarmos para as sintomatologias apresentadas pelos progenitores (72 mães e 30 pais), o sintoma mais apresentado por ambos foi o exantema com 63 registros (80,5%) em mães e 79,92% nos pais. Entre as mães, nenhuma sintomatologia teve percentual tão alto. As demais tiveram frequência bem próximas como febre, artralgia e mialgia (45,83%, 44,44% e 38,88%, respectivamente). Entre os pais, os sintomas mais apresentados após o exantema foram febre com um percentual bem mais baixo que o apresentado pelas mães – 36,66% - e mialgia com 43,33% das queixas. Ademais, cefaleia foi sintoma apresentado por 4,08% das mães, sendo que 100% foram sintomáticas, versus 50% de pais sintomáticos.

Tabela 6 – Sintomas relatados por progenitores de crianças com microcefalia

Sintomas presentes	Mães	Pais	Bebês
Febre	33 (45,83%)	11 (36,66%)	1 (1,36%)
Artralgia	32 (44,44%)	10 (33,33%)	
Exantema	63 (80,5%)	24 (79,92%)	
Conjuntivite	4 (5,55%)	2 (6,66%)	
Mialgia	28 (38,88%)	13 (43,33%)	
Dor retro-orbitária	19 (26,38%)	7 (23,33%)	
Linfadenomegalia	6 (8,33%)	4 (13,32%)	
Prurido	4 (5,55 %)	1 (3,33%)	
Não consta			72 (98,64%)
Total	72	30	73

Sobre o período de ocorrência dos sintomas, os pais registraram 3 casos antes da gestação (10%), 1 após a gestação (3,33% cada) e 2 (6,66%) durante a gestação.

Já as mães apresentaram sintomas da infecção por ZIKV em 1,36% antes da gestação e o mesmo percentual após a gestação; 18,05% no primeiro trimestre, 9,72% no segundo trimestre, 8,33% no terceiro trimestre e 2,72% no primeiro e segundo trimestres.

Tabela 7 – Período ocorrência de sintomas nas progenitoras de crianças com microcefalia

Período ocorrência dos sintomas nas mães	Quantidade de casos
Antes da gestação	1 (1,36%)
Após gestação	1 (1,36%)
1º tri	13 (18,05%)
2º tri	7 (9,72%)
3º tri	6 (8,33%)
1º e 2º trimestres	2 (2,72%)
Não soube informar	21 (29,16%)
Não consta	21 (29,16%)
Total	72

Tabela 8 – Período ocorrência de sintomas nos progenitores de crianças com microcefalia

Período de ocorrência dos sintomas nos pais em relação à gestação	Quantidade de casos
Antes da gestação	3 (10%)
Após a gestação	1 (3,33%)
Durante a gestação	2 (6,66%)
Não soube informar	11 (36,66%)
Não se adequa	1 (3,33%)
Não consta	12 (40,02%)
Total	30

Curiosamente, os recém-nascidos destes períodos tinham idades gestacionais correspondentes ao período designado como “a termo” (entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias) em ambos os períodos seguindo o padrão da totalidade de casos, em que os recém-nascidos a termo foram

em 57,53%. Os casos de pacientes que residem efetivamente na capital foram responsáveis por apenas 5,47% e a diferença entre os sexos foi sutil, registrando 32 casos (48,83%) masculinos e 41 (56,16%) femininos.

Tabela 9 – Idade gestacional de nascimento dos bebês com microcefalia

Idade gestacional	Quantidade de casos
Pré-termo (menos de 37 semanas)	3 (4,10%)
Termo (37 semanas a 41 semanas e 6 dias)	42 (57,53%)
Pós-termo (42 semanas em diante)	3 (4,10%)
Não consta	25 (34,24%)
Total de bebês	73

O presente estudo tem a função de traçar e avaliar o perfil epidemiológico dos infectados por um dos vírus da Zika ou Chikungunya e Coinfectados. Os resultados, em geral, ratificam a descrição da literatura. Contudo, sinalizam que mais de 60% dos casos são negativos para ambos os vírus o que corrobora a dificuldade diagnóstica, dada a similaridade dos sintomas da infecção por ZIKV e CHIKV e outras viremias circulantes da população. Além disso, são relevantes as dificuldades diagnósticas encontradas nas realizações de exames laboratoriais decorrentes da baixa carga viral em algumas amostras (ZAMBRANO, 2016).

É notório que muitos casos de infecção por ZIKV são assintomáticos (ao contrário dos casos de CHIKV em que grande parte é sintomático (BRAGA, 2016), o que pode explicar a baixa quantidade de pacientes que buscaram atendimento nesta unidade de referência. Entretanto, é importante perceber que na circulação de ambos os vírus na população há a possibilidade de predisposição também a casos de coinfeção.

Acerca da sintomatologia, destacam-se em infecções por CHIKV febre, artralgia e mialgia, com quadro mais prolongado (KEESEN, 2017). Em pacientes acometidos pelo ZIKV, artralgia, exantema e mialgia foram a tônica. Segundo por Zambrano (2016), a sintomatologia pode ser bastante diversa; contudo à observação dos dados dos pacientes atendidos no HU-UFS, as sintomatologias mais expressivas em coinfectados são febre, artralgia, exantema, mialgia. Ademais, um dado que chama bastante atenção é a presença de, aproximadamente, o triplo de registros de linfonodomegalia em coinfectados em relação aos infectados por somente um dos vírus dos pacientes recebidos por esta pesquisa.

Noutra perspectiva, temos o panorama dos pacientes com microcefalia em que a relação de nexos causal com a infecção pelo ZIKV pode ser considerada, já que a maioria das sorologias dos pacientes que apresentaram essa condição foi positiva para a presença do vírus. Ademais, mais de 60% dos bebês de mães infectadas apresentaram perímetro cefálico abaixo do

esperado com números expressivos entre os anos de 2015 e 2017, corroborando observações também de Abreu (2017).

Sobre os progenitores dos neonatos com microcefalia, a maioria não soube informar o período da ocorrência dos sintomas. Este fato talvez se deva à maioria dos casos de infecção pelo ZIKV serem assintomáticos ou poderem apresentar sintomas brandos (SALGE, 2016). Aos que souberam, mostraram-se com predomínio de exantema, febre e artralgia para mães e pais; acrescentando-se mialgia relatada em percentual maior pelos pais, sintomatologias essas também descritas por Hanzlik (2017) em genitores.

Além disso, em torno de 18% das mães apresentaram os sintomas relacionados à infecção pelo ZIKV no 1º trimestre de gestação e os pais, antes e durante a gestação (BRAGA, 2017). Além disso, é importante notar que somente 1,36% dos bebês que apresentaram microcefalia apresentaram febre. Não há dados de outros sintomas ou não se aplicam. Acerca da idade gestacional, observa-se que a maioria dos pacientes que apresentaram microcefalia nasceram a termo (57,53% [SALGE, 2016]) e são observados prevalência dos casos nas cidades de Nossa Senhora do Socorro (13,69%) e Itabaiana (9,58%).

Há muitos dados ainda sem correlação clínica e ou registro histórico. Não obstante, é indubitável que há um longo caminho, permeando não só o desnudar destes vieses como horizontes para além destes, a serem explorados pela ciência futuramente.

CONCLUSÃO

Observou-se perfil epidemiológico com predominância em pacientes do sexo feminino para todas as infecções analisadas. Acerca da apresentação de sintomatologia para infecção por somente um dos vírus ou coinfeção foi homogênea – compatível com o que vem sendo descrito na literatura.

Ademais, observou-se que pacientes coinfectados apresentam a maioria das sintomatologias analisadas muito semelhante com infecção por apenas um dos vírus. Contudo, outras sintomatologias se exacerbam de forma significativa com a coinfeção, o que é foco de atenção, dado ao pequeno quantitativo mundial descrito com este perfil.

O propósito do presente estudo está voltado para continuidade de estimativa do perfil epidemiológico da população. Outrossim, segue para além, aspirando encontrar perfis genéticos e imunológicos que predisponham a infecção ou possam aumentar comorbidades e cronicidade de afecções após aquisição de um ou ambos os vírus, visando contribuir com a profilaxia de agravos destas infecções na sociedade.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o sucesso deste trabalho e expansão da ciência.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Thais Titonel; NOVAIS, Michelli Christina Magalhães; GUIMARÃES, Isabel Cristina Britto. Crianças com microcefalia associada a infecção congênita pelo vírus Zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 15, n. 3, p. 426-433, 2016.
- ALBUQUERQUE, Isabella Gomes Cavalcanti de et al. Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 1, p. 128-129, 2012.
- ALCANTARA D, O'DRISCOLL M. 2014. Congenital microcephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 166C:124–139.
- BRITO, Carlos AA et al. Central and peripheral nervous system involvement caused by Zika and chikungunya coinfection. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 7, p. e0005583, 2017.
- BRAGA, José Ueleres et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PLoS one**, v. 12, n. 6, p. e0179725, 2017.
- BRUNONI, Decio et al. Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 3297-3302, 2016.
- CARDOSO, Cristiane W. et al. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274, 2015.
- CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha de; LIMA, Rafaela Araújo; NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Chikungunya: vision of the pain clinician. *Revista Dor*, v. 17, n. 4, p. 299-302, 2016.

- CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes et al. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 112, n. 8, p. 583-585, 2017.
- CHAVES FILHO, Jose Idarlan Gomes et al. Revisão da literatura: a relação entre Zika Vírus e Síndrome de Guillain-Barré. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*, v. 1, n. 05, 2016.
- DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; VON ZUBEN, Andrea Paula Bruno. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, p. 1-6, 2017.
- DOS SANTOS SOUZA, Stefane Cristiane et al. T18. Análise retrospectiva do surgimento epidemiológico da microcefalia associada à síndrome da infecção congênita pelo vírus zika no Brasil: uma revisão integrativa. In: **ANAIS DO I CONGRESSO DE MICROCEFALIA E AUDIÇÃO**. p. 71.
- EICKMANN, Sophie Helena et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, p. e00047716, 2016.
- FOURCADE, Camille et al. Viral load kinetics of Zika virus in plasma, urine and saliva in a couple returning from Martinique, French West Indies. **Journal of Clinical Virology**, v. 82, p. 1-4, 2016.
- HANZLIK, Emily; GIGANTE, Joseph. Microcephaly. *Children*, v. 4, n. 6, p. 47, 2017.
- KEESEN, Tatjana Souza Lima et al. Guillain-Barré syndrome and arboviral infection in Brazil. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 7, p. 693-694, 2017.
- LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.
- MAGALHAES, Tereza et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 11, p. e0006055, 2017.
- MINER, Jonathan 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.

OLIVEIRA, Consuelo Silva de; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Microcephaly and Zika virus. *Jornal de pediatria*, v. 92, n. 2, p. 103-105, 2016.

World Health Organization. Microcefalia, 2 March 2016

<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/pt/> (accessed Nov 26, 2018)

PESSÔA, Rodrigo et al. Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue virus type 1. *Medicine*, v. 95, n. 12, 2016.

PINTO JUNIOR, Vitor Laerte et al. *Vírus Zika: revisão para clínicos*. 2015.

REIS, Raquel Pitchon dos. *Aumento dos casos de microcefalia no Brasil*. 2015.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections—an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*, v. 19, n. 41, p. 20929, 2014.

SÁ, Priscilla Karen de Oliveira et al. Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, n. 2, p. 265-268, 2017.

SALGE, Ana Karina Marques et al. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. 2016.

SARDI, Silvia et al. Co-infections from Zika and Chikungunya virus in Bahia, Brazil identified by metagenomic next-generation sequencing. *Journal of clinical microbiology*, p. JCM. 00877-16, 2016.

TAUIL, Pedro Luiz. Condições para a transmissão da febre do vírus chikungunya. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 23, p. 773-774, 2014.

VALLE, Denise; PIMENTA, Denise Nacif; AGUIAR, Raquel. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, p. 419-422, 2016.

VILLAMIL-GÓMEZ, Wilmer E. et al. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *Journal of infection and public health*, v. 9, n. 5, p. 684-686, 2016.

VILLAMIL-GÓMEZ, Wilmer E. et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 51, p. 135-138, 2016.

ZAMBRANO, Hector et al. Zika virus and chikungunya virus coinfections: a series of three cases from a single center in Ecuador. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 95, n. 4, p. 894-896, 2016.

9 REFERÊNCIAS

ABREU, Thais Titonel; NOVAIS, Michelli Christina Magalhães; GUIMARÃES, Isabel Cristina Britto. Crianças com microcefalia associada a infecção congênita pelo vírus Zika: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 15, n. 3, p. 426-433, 2016.

ABDO, Rodrigo Ferreira; CUNHA, R. V. Depressão e fadiga crônica pós-chikungunya. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Disponível em: http://production.latec.ufms.br/modulos/chick/res/depressao_fadiga_cronica.pdf. Acesso em, v. 4.

ALBUQUERQUE, Isabella Gomes Cavalcanti de et al. Chikungunya virus infection: report of the first case diagnosed in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 45, n. 1, p. 128-129, 2012.

ALCANTARA D, O'DRISCOLL M. 2014. Congenital microcephaly. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 166C:124–139.

BARROSO, WANISE BORGES GOUVEA; MAGALHÃES, JORGE LIMA. Evolução da febre chicungunha no brasil e os Produtos relacionados. *Anais do IV SINGEP–São Paulo–SP–Brasil–08*, v. 9.

BRITO, Carlos AA et al. Central and peripheral nervous system involvement caused by Zika and chikungunya coinfection. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 11, n. 7, p. e0005583, 2017.

BRAGA, José Ueleres et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PloS one**, v. 12, n. 6, p. e0179725, 2017.

BRUNONI, Decio et al. Microcefalia e outras manifestações relacionadas ao vírus Zika: impacto nas crianças, nas famílias e nas equipes de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 3297-3302, 2016.

CARDOSO, Cristiane W. et al. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 12, p. 2274, 2015.

CASTRO, Anita Perpetua Carvalho Rocha de; LIMA, Rafaela Araújo; NASCIMENTO, Jedson dos Santos. Chikungunya: vision of the pain clinician. *Revista Dor*, v. 17, n. 4, p. 299-302, 2016.

CAVALCANTI, Luciano Pamplona de Góes et al. Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 112, n. 8, p. 583-585, 2017.

CHAVES FILHO, Jose Idarlan Gomes et al. Revisão da literatura: a relação entre Zika Vírus e Síndrome de Guillain-Barré. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina*, v. 1, n. 05, 2016.

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

DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18, p. 283-285, 2015.

DONALISIO, Maria Rita; FREITAS, André Ricardo Ribas; VON ZUBEN, Andrea Paula Bruno. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, p. 1-6, 2017.

DOS SANTOS SOUZA, Stefane Cristiane et al. T18. Análise retrospectiva do surgimento epidemiológico da microcefalia associada à síndrome da infecção congênita pelo vírus zika no Brasil: uma revisão integrativa. In: **ANAIS DO I CONGRESSO DE MICROCEFALIA E AUDIÇÃO**. p. 71.

EICKMANN, Sophie Helena et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, p. e00047716, 2016.

FARIA, Nuno R. et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. *Nature*, v. 546, n. 7658, p. 406, 2017.

FOURCADE, Camille et al. Viral load kinetics of Zika virus in plasma, urine and saliva in a couple returning from Martinique, French West Indies. **Journal of Clinical Virology**, v. 82, p. 1-4, 2016.

HANZLIK, Emily; GIGANTE, Joseph. Microcephaly. *Children*, v. 4, n. 6, p. 47, 2017.

- HONÓRIO, Nildimar Alves et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cadernos de saúde pública*, v. 31, p. 906-908, 2015.
- KEESEN, Tatjana Souza Lima et al. Guillain-Barré syndrome and arboviral infection in Brazil. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 7, p. 693-694, 2017.
- LUZ, Kleber Giovanni; SANTOS, Glauco Igor Viana dos; VIEIRA, Renata de Magalhães. Febre pelo vírus Zika. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, p. 785-788, 2015.
- LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014.
- MAGALHAES, Tereza et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 11, p. e0006055, 2017.
- MANIERO, Viviane C. et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*, v. 1, n. 1, 2016.
- MINER, Jonathan 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.
- MORCERF, Cely Carolyne Pontes et al. Chikungunya: arbovirose como problema de saúde em expansão—uma revisão bibliográfica. *Revista Rede de Cuidados em Saúde*, v. 9, n. 2, 2015.
- MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO- LORMEAU, V.- M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, n. 10, p. O595-O596, 2014.
- OLIVEIRA, Consuelo Silva de; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Microcephaly and Zika virus. *Jornal de pediatria*, v. 92, n. 2, p. 103-105, 2016.
- World Health Organization. Microcefalia, 2 March 2016
<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/pt/> (accessed Nov 26, 2018)

PESSÔA, Rodrigo et al. Investigation into an outbreak of dengue-like illness in Pernambuco, Brazil, revealed a cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue virus type 1. **Medicine**, v. 95, n. 12, 2016.

PINTO JUNIOR, Vitor Laerte et al. Vírus Zika: revisão para clínicos. 2015.

PITANGUY, Jacqueline. Os direitos reprodutivos das mulheres e a epidemia do Zika vírus. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, p. e00066016, 2016.

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

PUCCIONI-SOHLER, Marzia et al. Dengue infection in the nervous system: lessons learned for Zika and Chikungunya. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 75, n. 2, p. 123-126, 2017.

REIS, Raquel Pitchon dos. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. 2015.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections—an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*, v. 19, n. 41, p. 20929, 2014.

SÁ, Priscilla Karen de Oliveira et al. Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, n. 2, p. 265-268, 2017.

SALGE, Ana Karina Marques et al. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. 2016.

SARDI, Silvia et al. Co-infections from Zika and Chikungunya virus in Bahia, Brazil identified by metagenomic next-generation sequencing. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 00877-16, 2016.

TAUIL, Pedro Luiz. Condições para a transmissão da febre do vírus chikungunya. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 23, p. 773-774, 2014.

TRIVIÑOS, A. N. S. **Introdução à pesquisa em ciências sociais**: a pesquisa qualitativa em educação, o positivismo, a fenomenologia, o marxismo. São Paulo: Atlas, 1987

VALLE, Denise; PIMENTA, Denise Nacif; AGUIAR, Raquel. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, p. 419-422, 2016.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Emergência do vírus Chikungunya: risco de introdução no Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 5, n. 3, p. 9-10, 2014.

VILLAMIL-GÓMEZ, Wilmer E. et al. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. ***Journal of infection and public health***, v. 9, n. 5, p. 684-686, 2016.

VILLAMIL-GÓMEZ, Wilmer E. et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 51, p. 135-138, 2016.

ZAMBRANO, Hector et al. Zika virus and chikungunya virus coinfections: a series of three cases from a single center in Ecuador. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 95, n. 4, p. 894-896, 2016.

- APÊNDICE A -
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Projeto: *Estudo epidemiológico, clínico e imunológico nas infecções pelos vírus Zika, Chikungunya e Dengue na patogênese de anomalias fetais e em doenças de indivíduos adultos.*

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO E DO RESPONSÁVEL

1. Nome do paciente: _____

Documento de identidade N°: _____ Sexo : M F

Data nascimento (dd/mm/aaaa) _____

Endereço: _____ .N° _____

Bairro: _____ CIDADE _____

CEP. _____ TEL.: () _____

Instituição: _____

Data de preenchimento: (dd/mm/aaaa) _____

Assinatura do pesquisador responsável

Investigador Principal: Roque Pacheco de Almeida, Hospital Universitário da UFS, Aracaju-Sergipe-Brasil.

Convite e Objetivo:

Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo objetivo é identificar pessoas que tem infecção por zika vírus ou febre chikungunya, as doenças e suas complicações, como a microcefalia. Após lhe ser explicado o que contém neste documento, você pode perguntar tudo sobre a pesquisa a seu médico. Todos os pacientes diagnosticados serão convidados a participar do estudo. Caso decida participar do estudo, você será solicitado a assinar este consentimento. Aproximadamente 500 pessoas participarão deste estudo.

Participação voluntária:

Sua participação é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir da participação no estudo a qualquer momento. Sua recusa em participar ou desistir de participar do estudo não afetará de modo algum qualquer tratamento que você estiver recebendo.

Finalidade do estudo: Este estudo visa determinar se a resposta imune do paciente ao parasita tem influência na afecção e identificar fatores do vírus zika ou chikungunya que possam influenciar nas doenças causadas por eles.

Procedimentos: Caso você aceite participar do estudo, um questionário será feito para saber onde você mora, sua ocupação, seus hábitos e sua sintomatologia. Um médico o examinará para ver as características de sua doença. Você realizará os exames que já são utilizados de rotina para o diagnóstico da doença, como exame de sangue (qPCR). Além disso, seu sangue será utilizado para avaliar a resposta imune frente a antígenos do parasita. Também iremos analisar o RNA/DNA de suas células a fim de identificar possíveis marcadores genéticos que são responsáveis pelo surgimento da doença.

A participação nesta pesquisa não impede você de participar de outra pesquisa, contanto que não mude o tratamento que vai receber.

Confidencialidade: Qualquer informação obtida durante este estudo será confidencial, sendo apenas compartilhada com outros membros da equipe médica do Comitê de Ética do Hospital Universitário. Embora os resultados obtidos neste estudo sejam publicados, não haverá na apresentação destes resultados meios que possam identificar os participantes. Suas fichas clínicas e os resultados de seus exames poderão ser também vistos pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário. Fotos suas poderão ser mostradas em público sem identificar você e protegendo partes íntimas.

Análise de riscos e benefícios: Todos os exames coletados são partes da rotina utilizada para o diagnóstico de zika, chikungunya ou dengue, os quais você faria mesmo se não participasse do estudo, exceto o sangue obtido ao mesmo momento que será utilizado para os estudos da resposta imune, porém não trará novos riscos para você como os previstos para retirada de sangue em rotina normal. A retirada de sangue pode causar dor no local da punção com a agulha e raramente pode ocorrer sangramento ou formação de hematoma. Porém, ocorrendo complicações, os médicos do projeto e do Hospital Universitário cuidarão de você. Após o diagnóstico da doença, você será tratado com medicações para reduzir os sintomas das doenças. Não existe tratamento específico para zika ou chikungunya. Este acompanhamento será realizado no Hospital Universitário.

Retorno de benefício para o sujeito e para a sociedade: O melhor conhecimento sobre a resposta imune que poderá contribuir no futuro para medidas de controle da doença, assim como de fatores genéticos de coagulação que interferem na clínica da doença.

Custos: Você não terá custos com a participação no estudo e, caso necessite de tratamento, a medicação lhe será fornecida gratuitamente. Você não receberá nenhum pagamento para participar desta pesquisa. Poderemos apenas contribuir com o seu transporte para comparecer as visitas no ambulatório após a alta do hospital.

Esclarecimentos: Caso tenha alguma pergunta ou apresente alguma complicação relacionada aos procedimentos realizados na pesquisa, você pode ligar para Dr. Roque Pacheco de Almeida (Tel.: (79)98823-7244). Caso você queira saber alguma coisa sobre os seus direitos ou de seu filho, como paciente, você pode procurar o Comitê de Ética do Hospital Universitário, cujo endereço consta no início deste consentimento.

Consentimento: Se você leu o consentimento informado ou este lhe foi explicado e você concorda em participar do estudo, favor assinar o nome abaixo. Uma cópia deste consentimento lhe será entregue. Favor assinalar um dos quadros abaixo para indicar se deseja ou não ter o parasito que causa esta doença armazenado para estudos futuros aprovados sobre arboviroses.

ACEITO que o parasito que causa esta doença seja armazenado para estudos futuros aprovados sobre arboviroses.

NÃOACEITO que o parasito que causa esta doença seja armazenado para estudos futuros aprovados sobre arboviroses.

_____	_____	_____
Assinatura ou impressão do participante	Data	Hora

_____	_____	_____
Nome/Assinatura do pesquisador	Data	Hora

_____	_____	_____
Nome/Assinatura da testemunha	Data	Hora



TERMO DE CONSENTIMENTO PARA MENORES DE IDADE (MENORES DE 18)

Nome do Projeto: *Estudo epidemiológico, clínico e imunológico nas infecções pelos vírus Zika, Chikungunya e Dengue na patogênese de anomalias fetais e em doenças de indivíduos adultos.*

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO E DO RESPONSÁVEL

1. Nome do paciente: _____

Documento de identidade N°: _____ Sexo : M F

Data nascimento (dd/mm/aaaa) _____

Endereço: _____ .N° _____

Bairro: _____ Cidade _____

CEP. _____ TEL.: () _____

2. Responsável legal _____

Grau de Parentesco _____

Documento de Identidade: _____ Sexo: M F

Data nascimento: (dd/mm/aaaa) _____

Endereço: _____ .N° _____

Bairro: _____ Cidade _____

CEP _____ TEL: () _____

Instituição: _____

Pesquisador(a) Responsável: _____

Data de preenchimento: (dd/mm/aaaa) _____

Assinatura do pesquisador responsável

Investigador Principal: Roque Pacheco de Almeida, Hospital Universitário da UFS, Aracaju-Sergipe-Brasil.

Convite e Objetivo:

Você está sendo convidado a participar de um estudo cujo objetivo é identificar pessoas que tem infecção por zika vírus ou febre chikungunya as doenças e suas complicações, como a microcefalia. Após lhe ser explicado o que contém neste documento, você pode perguntar tudo sobre a pesquisa a seu médico. Todos os pacientes diagnosticados serão convidados a participar do estudo. Caso decida participar do estudo, você será solicitado a assinar este consentimento. Aproximadamente 500 pessoas participarão deste estudo.

Nós perguntaremos a seus pais sobre sua saúde. Um médico lhe fará exames que não causarão dor. Então, nós tiraremos um pouco de sangue (cerca de 2 colheres de sopa) de seu braço, usando uma seringa e agulha. Você pode ou não participar deste estudo. Se você quiser participar, por favor, assine ou coloque sua impressão digital abaixo.

Esclarecimentos: Caso tenha alguma pergunta ou apresente alguma complicação relacionada aos procedimentos realizados na pesquisa, você pode ligar para Dr. Roque Pacheco de Almeida (Tel.: (79)98823-7244). Caso você queira saber alguma coisa sobre os seus direitos ou de seu filho.

- ACEITO** que o parasito que causa esta doença seja armazenado para estudos futuros aprovados sobre arbovirose.
- NÃO ACEITO** que o parasito que causa esta doença seja armazenado para estudos futuros aprovados sobre arbovirose.

_____ Data _____ hora _____

Assinatura ou impressão do paciente se entre 12 e 17 anos

_____ Data _____ hora _____

Assinatura ou impressão do responsável

_____ Data _____ hora _____

Testemunha

_____ Data _____ hora _____

Investigador

**- APÊNDICE B –
QUESTIONÁRIOS ARBOVIROSES**



QUESTIONÁRIO ARBOVIROSES

DATA: ____/____/____

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ **Idade:** _____ **Sexo:** _____

Endereço: _____

Município: _____

Telefone: _____

Cartão do SUS: _____

Sintomatologia:

Sintomas	Presente	Ausente	Duração dos sintomas (dias)
Febre			
Artralgia			
Eczantema			
Conjuntivite			
Mialgia			
Dor retro-orbitária			
Linfadenopatia			

Se usa ou usou algum medicamento?

Sim () Não ()

Foram específicos para os sintomas da doença?

Sim () Não ()

Quais medicamentos:

Anticoncepcional () Anti-histaminico () Anti-inflamatório ()

Analgésico () Antitérmico () Anti-hipertensivo ()

Anti-diabéticos orais () Outros ()

Se outros, especificar: _____

Tem algum tipo de alergia?

() Rinite () Asma () Dermatite () Urticária () Não

Outros () Se outros, especificar: _____

Tem alergia a medicamentos?

Sim () Não ()

Se sim, especificar: _____



QUESTIONÁRIO ARBOVIROSES - GESTANTE

DATA: ____/____/____

Nome da paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Endereço: _____

Município: _____

Idade gestacional: _____

Telefone: _____

Cartão do SUS: _____

Sintomatologia:

Sintomas	Presente	Ausente	Duração dos sintomas (dias)
Febre			
Artralgia			
Eczantema			
Conjuntivite			
Mialgia			
Dor retro-orbitária			
Linfadenopatia			

Se usa ou usou algum medicamento?

Sim () Não ()

Foram específicos para os sintomas da doença?

Sim () Não ()

Quais medicamentos:

Anticoncepcional () Anti-histaminico () Anti-inflamatório ()

Analgésico () Antitérmico () Anti-hipertensivo ()

Anti-diabéticos orais () Outros ()

Se outros, especificar: _____

Tomou alguma vacina recentemente

Sim () Não ()

Se sim, especifique: _____

Tem algum tipo de alergia?

() Rinite () Asma () Dermatite () Urticária () Não

Outros () Se outros, especificar: _____

Tem alergia a medicamentos?

Sim () Não ()

Se sim, especificar: _____

Fumou ou fuma durante a gestação?

Sim () Não ()

Se sim, especifique a quantidade: _____

Ingeria ou ingere bebida alcoólica?

Sim () Não ()

Há casos confirmados de microcefalia na família?

Sim () Não ()

Se sim, especifique o parentesco: _____

Está realizando ou realizou o pré-natal?

Sim () Não ()

Fez a suplementação de Ácido Fólico durante o pré-natal?

Sim () Não ()

Teve diagnóstico, durante o pré-natal, de alguma das doenças abaixo?

Citomegalovírus () Rubéola () Herpes viral ()

Sífilis () Toxoplasmose ()

Há ou houve alguma complicação durante a gravidez?

Sim () Não ()

Se sim, especifique: _____

Teve gestações passadas?

Sim () Não ()

Se sim, ocorreram complicações nas gestações passadas?

Sim () Não ()

- ANEXO 1 – NORMAS DA REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- [Instructions for contributors](#)
- [Guidelines for the organization of thematic issues](#)
- [Recommendations for the submission of articles](#)
- [Presentation of manuscripts](#)

Instructions for contributors

Ciência & Saúde Coletiva publishes debates, analyses and research findings on specific themes considered to be of relevance to public health, as well as articles for discussion and analysis of the state of the art topics in the area and subareas, even if they are not directly related to the core theme under scrutiny. The journal is published monthly and sets out to tackle the challenges while seeking to consolidate and promote an ongoing update of trends of thought and practices in public health in a dialogue with the contemporary agenda of Science & Technology.

Open Access Policy - Ciência & Saúde Coletiva is published under the Open Access model and is therefore free for anybody to read and download, and to copy and disseminate for educational purposes.

Guidelines for the organization of thematic issues

Within the diversity of magazines in the area, the hallmark of *Ciência & Saúde Coletiva* Journal is its thematic focus in line with ABRASCO's vocation to conduct in-depth study, as well as promote and disseminate academic debate and peer discussions on issues considered important and relevant and highlight the historical development of public health in Brazil.

The thematic editions are scheduled around four modes of submission:

- By Term of Reference sent by teachers/researchers in the area of public health (spontaneously or suggested by the Editors-in-Chief) when they consider it relevant to examine a given subject in greater depth.
- By Term of Reference sent by coordinators of

unpublished and comprehensive research relevant to the area, on results presented in the form of articles within the guidelines described above. In these first two approaches, the Terms of Reference are evaluated on their scientific merit and relevance by the Associate Editors of the Journal.

- By Public Call for papers announced in a page in the journal, and coordinated by Guest Editors. In this case, the Guest Editors accumulate the task of selecting the articles according to their scope to be judged on their merit by referees.
- By Internal Organization of in-house Editors-in-chief, bringing together unsolicited articles under a relevant title within the criteria already described.

The Term of Reference shall contain: (1) title (even provisional) of the proposed thematic edition; (2) the name (or names) of the Guest Editor(s); (3) justification summarized in one or two paragraphs on the proposal from the point of view of the objectives, context, meaning and relevance for Public Health; (4) a list of the ten proposed articles already with the names of the invited authors; (5) the proposal with the text consisting of an opinion or interview with someone who has authority in the discussion of the subject; and (6) proposal of one or two synopses of books that address the theme.

By editorial decision, the maximum number of articles written by the same author in a thematic edition shall not exceed three, either as first author or co-author.

It is emphatically suggested to the organizers that they submit contributions by authors from various national institutions and from foreign contributors. As for any other form of presentation, these editions accept texts in Spanish, English and French.

Recommendations for the submission of articles

It is recommended that articles submitted shall not only address issues of local interest, or be restricted to the descriptive plane. The discussions shall submit a broadened analysis that situates the specificity of the research or review findings in the scenario of the national and international literature on the subject, making clear the original nature of the contribution that the article affords.

Specifically in relation to qualitative articles, it must be noted in the text - explicitly - interpretations anchored in some theory or theoretical reflection inserted in the dialogue of Social and Human Sciences with Collective Health.

C&SC journal adopts the "Rules for submission of proposed articles for publication in medical journals," of the International Committee of Editors

of Medical Journals, the Portuguese version of which is published in *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. The document is available on various sites on the World Wide Web, such as by way of example, www.icmje.org or www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Careful scrutiny of the text by the authors is recommended.

Sections of the publication

Editorial: this is the responsibility of the editors-in-chief or guest editors and it shall contain no more than 4,000 characters with spaces.

Thematic Articles: these shall contain empirical, experimental and conceptual results of research and reviews on the topic in question. The research texts shall not exceed 40,000 characters with spaces.

Free Themed Articles: these shall be of interest to public health by free submission of authors through the journal page. They shall have the same characteristics as the thematic articles, namely up to 40,000 characters with spaces, with the results of research and present analyses and assessments of theoretical, methodological and conceptual trends of the area.

Review Articles: these shall consist of texts exclusively based on secondary sources, subjected to methods of theoretically time-honored thematic or unsolicited analysis, being no longer than 45,000 characters with spaces.

Opinion: texts that express a qualified position of one or several authors or interviews conducted with specialists on the subject under discussion in the journal; they shall not exceed 20,000 characters with spaces.

Synopses: critical analysis of books related to the thematic field of public health, published in the previous two years, the text of which shall not exceed 10,000 characters including spaces. The authors of the synopsis shall include the full reference details of the book at the beginning of the text. References cited throughout the text shall abide by the same rules as the articles. At the time of submission of the synopsis the authors shall insert a high resolution reproduction of the book cover in jpeg format as an attachment in the system.

Letters: with testimonials and suggestions about what is published in previous issues of the journal (no more than 4,000 characters with spaces).

Note: The maximum character limit takes into account spaces and extends from the word "introduction" to the last bibliographic reference. The abstract and illustrations (figures and tables) are considered separately.

Presentation of manuscripts

No charges e submission charegs

1. The originals may be written in Portuguese, Spanish, French and English. Texts in Portuguese and Spanish shall feature the title, abstract and key words in the original language and in English. Texts in French and English shall have the title, abstract and key words in the original language and in Portuguese. Footnotes or notes at the end of the article shall not be accepted.
2. The texts shall be double-spaced, in Times New Roman with a font size of 12, with 2.5 cm margins, in MS Word format and sent by electronic mail only (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) in accordance with the guidelines of the site.
3. Published articles shall be the property of C&SC journal, the full or partial reproduction thereof being prohibited in any medium, whether printed or electronic, without the prior permission of the editors-in-chief of the Journal. The secondary publication shall indicate the source of the original publication.
4. The articles submitted to C&SC shall not be offered simultaneously to other magazines.
5. Ethical issues relating to research publications involving human beings are the sole responsibility of the authors and shall be in accordance with the principles contained in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (1964, as revised in 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 and 2000).
6. The articles shall be submitted with authorization to reproduce previously published material, use illustrations that may identify people and to transfer copyright and other documents.
7. The concepts and opinions expressed in the articles, as well as the accuracy and validity of the quotations shall be the exclusive responsibility of the authors.
8. The texts are generally (but not necessarily) divided into sections with the title headings Introduction, Methods, Results and Discussion, with the inclusion of subheadings within some sections sometimes being required. The titles and subtitles of the sections shall not be organized with progressive numbering, but with graphical features (upper case, decrease in margin, etc.).
9. The title shall have no more than 120 characters with spaces and an abstract with a maximum of 1400 characters including spaces (extending from the word "abstract" to the last keyword), which shall specify the scope, objectives, methodology, theoretical approach and the results of the research or investigation. Immediately below the abstract the authors shall indicate no more than five (5) key words. We draw attention to the importance of clarity and objectivity in writing the abstract, which shall certainly elicit the reader's interest in the article, and the key words that will assist in the multiple indexing of the article. The key words in the original language and in English must be mandatorily included in DeCS/MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> and <http://decs.bvs.br/>).

10. Now it is mandatory to include the ORCID ID when submitting the article. To create an ORCID ID, go to: <http://orcid.org/content/initiative>

Authorship

1. The people designated as authors shall have participated in the drafting of the articles such that they can publicly assume responsibility for their content. Qualification as an author shall assume: a) the conception and design or analysis and interpretation of data; b) drafting the article or revising it critically; and c) approval of the version to be published. The individual contributions of each author shall be specified at the end of the text (e.g. LMF worked on the design and final text and CMG worked on the research and methodology).

2. The article shall have up to eight authors in the header. The others will be included in the end of the article.

Nomenclature

1. The rules for public health/community health nomenclature, as well as abbreviations and conventions adopted in the specialized disciplines, shall be rigidly adhered to. Abbreviations shall be avoided in the title and abstract.

2. The full designation to which an abbreviation refers shall precede its first appearance in the text unless it is a standard unit of measurement.

Illustrations and Scales

1. The illustrative material of C&SC journal includes tables (demonstrative elements such as numbers, measures, percentages, etc.), charts (demonstrative elements with textual information), graphs (schematic demonstration of a fact and its variations), figures (schematic demonstration of information by means of maps, diagrams, flowcharts, as well as by means of drawings or photographs). It shall be borne in mind that the magazine is printed in one color only, namely black, and if the illustrative material is colored, it will be converted to grayscale.

2. The number of illustrative materials shall not exceed five per article, with exceptions relating to articles of systematization of specific areas of a thematic field. In this case the authors shall negotiate with the editors-in-chief.

3. All illustrative material should be produced in Word or Excel formats and submitted with titles and sources. Note: The IBGE link (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf>) contains the guidelines for the development of tables. Tables should be set in rows and columns, without extra spaces and without "page breaks". Each data must be entered in a separate cell. Important note: Tables and charts should bear a brief information. Tables and charts should not be more than 15 cm wide x 18 cm high and should not exceed two pages (A4 size, single-spaced and font size 9).

4. The tables and charts should be produced in Word or Excel formats

and submitted with titles and sources. Note: The IBGE link (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907pdf>) contains the guidelines for the development of tables. Tables should be set in rows and columns, without extra spaces and without "page breaks". Each data must be entered in a separate cell. Important note: Tables and charts should bear a brief information. Tables and charts should not be more than 15 cm wide x 18 cm high and should not exceed two pages (A4 size, single-spaced and font size 9).

5. Graphs and figures can be produced in Excel, Word or PPT. Authors must submit the file in the original program, separated from the text, in an editable format (which allows the "copy and paste" feature) and in PDF or JPEG formats, GRAY SHADES. Graphs generated in image programs should be submitted in JPEG, GRAY TONES, with a minimum resolution of 200 dpi and maximum size of 20cm height x 15cm width. The original image must be of good quality, since there is no point in increasing resolution if the original figure is compromised. Graphs and figures should also be submitted with titles and sources. Figures and graphs must fit at most one page (A4 size, 15cm wide x 20cm high, font size 9).

6. Picture files such as maps or photos should be saved in (or exported to) the JPEG, TIF or PDF formats. In any case, the material must be generated and saved at the highest resolution (300 DPI or more) and the largest possible size (within the 21cm height x 15cm width). Any text in the figure must be formatted in Times New Roman, font size 9. Fonts and captions should also be submitted in an editable format that allows the "copy / paste" feature. This type of figure should also be submitted with titles and sources.

7. Authors who insert scales in their works must explicitly state in the letter of submission of their articles, whether they are in the public domain or if they have been granted permission to use them.

Messages of Thanks

1. When these are included, they shall be placed before the bibliographical references.
2. The authors shall be responsible for obtaining written permission of the persons named in the messages of thanks, since readers may infer that such persons agree with the data and conclusions reached.
3. The messages of thanks for technical support shall be in a separate paragraph from other types of contribution.

References

1. References shall be numbered consecutively in accordance with the order in which they appear in the text. In the event that the references are from more than two authors, only the first author's name shall be cited in the text followed by *et al.*
2. References shall be identified by superscript Arabic numerals, as per

the examples below:

Example 1: "Another indicator analyzed was the maturity of the PSF"¹¹
...

Example 2: "As Maria Adelia de Souza⁴ warns, the city..."

References only cited in tables and figures shall be numbered from the last reference number cited in the text.

3. References shall be listed at the end of the article in numerical order following the general norms of the *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. The names of journals shall be abbreviated according to the style used in the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. The names of individuals, cities and countries shall be cited in the original language of publication.

Examples of how to cite references

Articles in journals

1. Standard article (include all authors)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Equity in the allocation of resources for health: the experience in Rio Grande do Sul, Brazil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286. Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Use of veterinary drugs, pesticides and related chemicals in water environments: demands, regulatory considerations and risks to human and environmental health. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Institution as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284

3. Without indication of authorship

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Issue with supplement

Duarte MFS. Physical maturation: a literature review with special attention to Brazilian children. *Cad Saude Publica* 1993; 9 (Suppl. 1):71-84.

5. Indication of the type of text, if necessary

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Books and other monographs

6. Individual as author

Cecchetto FR. *Violence, culture and power*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *The challenge of knowledge: qualitative health research*. 8th Edition. Sao Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.

7. Organizer or compiler as author

Bosi MLM, Mercado FJ, compilers. *Qualitative research in health services*. Petropolis: Vozes; 2004.

8. Institution as author

Brazilian Institute of Environment and Renewable Natural Resources (IBAMA). *Control of aquatic plants by means of pesticides and related chemicals*. Brasilia: DILIQ/IBAMA; 2001.

9. Book chapter

Sarcinelli PN. The exposure of children and adolescents to pesticides. In: Peres F, Moreira JC, organizers. *It is either medicine or poison*. Pesticides, health and environment. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Abstract in Annals of Congresses

Kimura J, Shibasaki H, organizers. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*, 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Complete works published in scientific events

Coates V, Correa MM. Characteristics of 462 pregnant adolescents in São Paulo. In: *Annals of the V Brazilian Congress of adolescence*, 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Dissertation and thesis

Carvalho GCM. *The federal public funding of the Unified Health System 1988-2001* [thesis]. London: School of Public Health; 2002.

Gomes WA. *Adolescence, pubertal development and sexuality: information level of adolescents and teachers of municipal schools in Feira de Santana - BA* [dissertation]. Feira de Santana (BA): State University of Feira de Santana; 2001.

Other published works

13. Newspaper article

New assisted reproductive techniques enable motherhood after 40 years of age. *Jornal do Brasil*, 2004 Jan 31; p. 12

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A: 3 (col. 5).

14. Audiovisual material

HIV +/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book, 1995.

15. Legal documents

Brazil. Law No. 8.080 of September 19, 1990. Deals with the conditions

for promotion, protection and recovery of health, the organization and functioning of relevant services and other matters. *Diário Oficial da União* 1990; 19 Sept.

Forthcoming or unpublished material

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* Forthcoming 1996.

Cronemberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomy with mitomycin C in patients with refractory congenital glaucoma. *Arq Bras Oftalmol*. Forthcoming 2004.

Electronic material

16. Article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [journal on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Epidemiological study of trachoma in the community of Chapada do Araripe – PE – Brazil. *Arq Bras Oftalmol*[serial on the Internet]. 2004 Mar-Apr [accessed 2004 Jul 12];67(2): [about 4 p.]. Available at: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monograph in electronic format

CDI, clinical dermatology illustrated [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Computer program

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993

The manuscript review process is peer review.

Articles will be reviewed by three peers acknowledged for their scientific production and research, from higher institutions in Brazil and abroad. After the necessary corrections and possible suggestions, the paper shall be accepted if two peers give a favorable statement; the article will be rejected if two peer reviews are unfavorable.