



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



**Monografia**

**Caracterização clínica e etiológica de um surto de  
arbovirose em Itabuna, Bahia, 2016**

**Ana Beatriz Marques Diniz Guerra de Andrade**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

Andrade, Ana Beatriz

Caracterização clínica e etiológica do surto de  
arbovírus em Itabuna, Bahia, 2016 / Ana Beatriz  
Andrade. -- Salvador, 2018.

30 f. : il

Orientadora: Viviane Boaventura.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal  
da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Arbovirus. 2. Zika. 3. Dengue. 4. Chikungunya.  
I. Boaventura, Viviane. II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Caracterização clínica e etiológica de um surto de arbovirose em Itabuna, Bahia, 2016**

**Ana Beatriz Marques Diniz Guerra de Andrade**

Professor orientador: **Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Outubro, 2018

**Monografia: Caracterização clínica e etiológica de um surto de arbovirose em Itabuna, Bahia, 2016, de Ana Beatriz Marques Diniz Guerra de Andrade.**

Professor orientador: **Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Áurea Angélica Paste**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Rita de Cássia Pereira Fernandes**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

*O que é verdade importa, e nossa imaginação não é nada comparada com a incrível realidade da natureza ...* (extraída da série “Cosmos”, narrada por **Neil deGrasse Tyson**)

## **EQUIPE**

- Ana Beatriz Marques Diniz Guerra de Andrade, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.  
Correio-e: [anabmandrade@gmail.com](mailto:anabmandrade@gmail.com);
- Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Aldina Maria Prado Barral, Fundação Oswaldo Cruz;
- Antônio Ricardo Khouri Cunha, Fundação Oswaldo Cruz.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

### **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

- Instituto Gonçalo Moniz (IGM)

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>8</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>16</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>19</b>
<b>VIII. SUMMARY</b>	<b>20</b>
<b>IX. ANEXOS</b>	<b>21</b>
<b>X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>

## **ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS**

Tabela 1. Caracterização clínica e demográfica dos pacientes com suspeita clínica de arbovirose

Figura 1. Diagrama de Venn com o diagnóstico laboratorial para DENV e CHIKV

Tabela 2. Concordância do diagnóstico da notificação com o diagnóstico laboratorial de CHIKV

Tabela 3. Concordância do diagnóstico da notificação com o diagnóstico laboratorial de DENV

Tabela 4. Dados clínicos e demográficos de acordo com a sorologia ou PCR positivos para CHIKV, DENV ou CHIKV + DENV

Figura 2. Relação entre idade e tempo de doença de pacientes com CHIKD



## I. RESUMO

**Caracterização clínica e etiológica do surto de arbovírus em Itabuna, Bahia, 2016.** Introdução: Os primeiros casos autóctones de infecção pelo vírus Chikungunya no Brasil foram notificados nas cidades de Oiapoque, no Amapá e Feira de Santana, na Bahia, em 2014, espalhando-se em seguida para diversas regiões do país. No ano seguinte, surtos de arbovirose causados por Zika e Dengue também foram identificados, resultando numa tríplice epidemia em várias municípios do estado da Bahia, incluindo a cidade de Itabuna. Embora as três doenças tenham apresentação clínica semelhante na fase aguda, exibem desfechos bem distintos, o que torna importante caracterizar o surto em cada região. **Objetivos:** Nesse estudo pretendemos descrever a apresentação clínica das arboviroses e identificar o agente etiológico de uma amostra aleatória de casos atendidos numa unidade de emergência na cidade de Itabuna durante a tríplice epidemia, em 2016. **Metodologia:** Foram selecionados aleatoriamente 185 prontuários de pacientes atendidos numa unidade de emergência denominada “QG da Dengue, Zika e Chikungunya” em Itabuna nos meses de janeiro a maio de 2016. Os dados clínicos obtidos por ocasião do atendimento foram analisados e as amostras foram testadas para ZIKV, DENV e CHIKV (PCR) e ZIKV e DENV (ELISA). Os dados foram analisados utilizando Kruskal-Wallis. **Resultados:** Os casos selecionados haviam sido notificados como infecção por CHIKV (151) e DENV (24), e não houve caso suspeito de ZIKV. Após testes diagnósticos, 40 pacientes foram diagnosticados com Chikungunya, 12 tiveram sorologia positiva para dengue e 93 tiveram positividade para DENV e CHIKV. Apenas seis deles não testaram positivo para os arbovírus. Entre os pacientes com suspeita clínica e teste sorológico positivo para dengue, houve prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais na fase aguda da doença. A análise de todos os casos revelou que a média de idade dos pacientes com sintomas subagudos e crônicos de Chikungunya tendeu a ser maior que a dos pacientes atendidos na fase aguda, porém sem diferença estatística. **Discussão:** A maioria dos pacientes teve diagnóstico de Chikungunya e apresentou também IgM para DENV. Considerando a alta reatividade cruzada entre os flavivírus, a sorologia para DENV pode significar infecção por ZIKV. A suspeita clínica foi de doença Chikungunya (CHIKD) para 83,5% dos pacientes com diagnóstico laboratorial da infecção. Por outro lado, pacientes com IgM positiva para DENV tiveram outro diagnóstico (86,7%), e indivíduos com Dengue foram medicados com AINEs, droga que potencialmente eleva o risco de complicações hemorrágicas. **Conclusão: Houve elevado número de casos de co-infecção ou infecções subseqüentes por arbovirus em Itabuna no período da tríplice epidemia.**

Palavras-chave: 1. Arbovírus; 2. Zika; 3. Dengue; 4. Chikungunya

## **II. OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

Caracterizar aspectos clínico-demográficos e o agente etiológico de uma amostra de casos atendidos numa unidade de referência de emergência durante um surto de arbovirose na cidade de Itabuna em 2016.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Identificar por testes sorológicos (PCR e ELISA) o agente etiológico da arbovirose de amostras de pacientes.
2. Determinar a frequência de acerto do diagnóstico clínico das arboviroses.
3. Avaliar as características clínicas e demográficas, e a conduta dos pacientes com diferentes arboviroses.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Brasil enfrentou, a partir de 2013, uma situação epidemiológica inusitada com a emergência de novos surtos de Dengue e surgimento de duas arboviroses, Chikungunya e Zika.

Em 2013, a transmissão do vírus Chikungunya (CHIKV) foi documentada nas Américas, na ilha de Saint Martin, no Caribe (Yactayo, 2016). Em julho e agosto de 2014, casos importados foram registrados no Brasil, oriundos principalmente da República Dominicana e do Haiti. Em setembro do mesmo ano, os primeiros casos autóctones brasileiros foram registrados no município do Oiapoque (Fiocruz, 2016) seguindo-se o primeiro grande surto da doença no país, na cidade de Feira de Santana, com 1385 casos notificados até 22 de dezembro de 2014 (Sesab, 2014). No ano seguinte, a doença espalhou-se para outros municípios da Bahia, com notificação de 24304 casos suspeitos da doença Chikungunya (CHIKD), sendo 4101 casos na cidade de Feira de Santana (Sesab, 2016). No ano de 2016, o número de casos suspeitos mais que dobrou, passando a 53135 em toda a Bahia, e atingindo municípios da região sul, como a cidade de Itabuna, que registrou o maior número de casos (n=14435) com a segunda maior incidência da doença por 100.000 habitantes (Sesab, 2017).

O vírus Zika (ZIKV) entrou no Brasil de forma parecida com o CHIKV, oriundo da América Central e Caribe, no fim de 2013. Houve múltiplas introduções, de forma independente, ao invés de um único caso-índice (Campos, 2018). De acordo com o Ministério da Saúde (2017), a infecção pelo vírus Zika foi observada, no fim de 2014, como uma doença leve e autolimitada, com exantema, prurido e possível febre, sendo confundida inicialmente com rubéola no Maranhão e em Sergipe. Nesse período, foram observados casos em alguns estados do Nordeste, que foram notificados como “síndrome exantemática indeterminada”. O vírus Zika (ZIKV) foi identificado como o agente etiológico dessa síndrome exantemática em abril de 2015 em amostras de pacientes da cidade de Camaçari (Bahia). No ano seguinte, o vírus foi isolado em amostras de um feto abortado com quadro de microcefalia, estabelecendo-se a primeira evidência de complicações neurológicas da infecção durante a gestação (Mlakar et al, 2016). O primeiro boletim epidemiológico da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia (SESAB) que relatou casos de Zika data de 07 de julho de 2015. Nesse ano, foram registrados 66203 casos suspeitos de Zika, e Salvador liderou o *ranking* de incidência. Itabuna foi a terceira colocada em número de casos (Sesab, 2016). No ano de 2016, 57189 casos suspeitos de Zika foram notificados na Bahia, sendo cerca de um terço (17326) na cidade de Itabuna, que apresentou incidência de 7886,93 por 100 mil habitantes (Sesab, 2017).

O vírus da dengue (DENV) circula no Brasil há pelo menos um século: os primeiros relatos da doença datam do fim do século XIX e início do século XX, respectivamente em Curitiba e Niterói. Os primeiros casos documentados de forma clínica e laboratorial ocorreram entre 1981 e 1982, no estado de Roraima, causados pelos sorotipos DEN-1 e DEN-4. Em 1986, foram registradas epidemias no Rio

de Janeiro e em capitais do Nordeste (Fiocruz, 2018), causados pelo sorotipo DEN-1. Por sua vez, o DEN-2 e o DEN-3 entraram no Brasil, respectivamente, entre 1990 e 1991 e entre 2001 e 2002 (Câmara, 2007). O DEN-4 não foi identificado por quase 30 anos no país até 2010, quando um novo caso foi notificado, novamente na capital de Roraima (Bertolacci-Rocha, 2014). Em 2014, 23524 casos suspeitos de dengue foram registrados na Bahia, até 22 de dezembro. Apesar do número expressivo, houve significativa redução em relação ao ano anterior, quando foram feitas 85087 notificações (SESAB, 2014). O ano de 2015 registrou 53842 casos prováveis de dengue, crescendo para 65691 em 2016. Novamente, o município de Itabuna liderou em número de casos da doença no estado da Bahia (n=18547) e a maior incidência por 100 mil habitantes.

Chikungunya, Dengue e Zika têm apresentação clínica semelhante na fase aguda, com febre, mialgia, exantema maculopapular, prurido, artralgia e artrite (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). Entretanto, a evolução clínica e o tipo de complicação se diferenciam sobremaneira. Em média, CHIKV tem período de incubação de 2 a 4 dias, com início dos sintomas abrupto, febre alta, artralgia e mialgia intensas. Em fase aguda, é comum que haja sintomas: a taxa de soroconversão assintomática varia de 3 a 25%, e a poliartalgia é normalmente simétrica, distal e mais freqüente em articulações já afetadas por outras doenças (Burt et al., 2012). A doença apresenta-se em três fases: aguda (até 21 dias), subaguda (de 21 dias a 3 meses) e crônica (acima de 3 meses) (Da Cunha et al, 2017) Além da alta morbidade na fase aguda, comprometendo a realização das atividades cotidianas e laborais, entre 25 e 35% dos pacientes com doença aguda desenvolvem artralgia crônica, de acordo com Rodríguez-Morales et al (2016). Em camundongos foi demonstrada a presença do vírus nos sítios onde há sintomas, como nas cápsulas articulares e músculos (Coudere et al, 2008) e há um relato de isolamento do vírus na articulação de um paciente com doença crônica (Hoarau et al. 2010)

O início dos sintomas da dengue costumam começar de 4 a 7 dias após inoculação (Fukusimi et al, 2014). Os sintomas típicos da doença são: febre alta súbita, cefaleia, mialgia, artralgia, vômitos (Organização Mundial da Saúde, 2009). A infecção por DENV pode causar quadros hemorrágicos potencialmente letais, principalmente em pacientes em uso de anti-inflamatório (Kabra et al, 1999). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2009), o diagnóstico de dengue com sinais de alerta inclui sintomas típicos citados anteriormente, com adição de mais um critério que denote gravidade, a exemplo de dor abdominal, sangramento de mucosas ou hepatomegalia. A leucopenia provavelmente se deve à ação direta do DENV na medula óssea (Nakao, 1989). O aumento da permeabilidade capilar, constatado na prova do laço, deve-se a uma indução da disfunção endotelial pelo DENV (Srikiatkachorn et al, 2007).

O período de incubação do ZIKV dura de 2 a 14 dias (Centers for Disease Control and Prevention, 2016). A infecção é comumente assintomática: a proporção de pacientes sintomáticos variou de 17%, no interior da Guiana, a 35% na região costal, em um estudo de Flamand et al (2017). Tipicamente, a infecção por ZIKV provoca os seguintes sintomas: febre baixa, de início súbito; rash

pruriginoso; artralgia; conjuntivite (Brasil et al, 2016). Entretanto, a infecção por ZIKV se associa a maior risco de desenvolvimento de lesões neurológicas em fetos e adultos e, incluindo microcefalia e síndrome de Guillain-Barré, que têm sido relatados em uma relação temporal com a epidemia de infecção de ZIKV no Brasil e em outros países, como na Polinésia Francesa (Brasil et al, 2016, Cauchemez, 2016). A infecção congênita por ZIKV destrói células placentárias (Tabata et al, 2016) e afeta o cérebro fetal, levando à destruição de neurônios e células progenitoras (Cugola et al, 2016).

Considerando a semelhança de apresentação clínica, principalmente na fase aguda, a etiologia da arbovirose deve ser determinada por exames complementares, A confirmação laboratorial da infecção por arbovírus pode ser feita por PCR (reação de polimerase em cadeia) ou sorologia. O PCR, que detecta a presença de material genético do vírus no soro, tem alta especificidade e boa sensibilidade se realizado nos primeiros dias de infecção (Hunsperger et al., 2016). A partir dos primeiros dias de doença, ocorre um aumento progressivo da IgM sérica, que funciona como bom marcador de infecção em curso ou recente. Entretanto, a sorologia para detecção de anticorpos IgM circulantes tem demonstrado especificidade distinta a depender do agente infeccioso. Enquanto o teste sorológico para Chikungunya vírus (CHIKV) é específico, a IgM para os flavivírus DENV e ZIKV apresenta alta reatividade cruzada, dificultando o diagnóstico diferencial (Priyamvada, 2016). A determinação do agente etiológico das arboviroses é essencial para o manejo clínico adequado, tratamento, avaliação prognóstica e planejamento de políticas de saúde.

Durante a tríplice epidemia, em 2016, a cidade de Itabuna, localizada no sul do estado da Bahia, criou uma unidade de emergência para atendimento dos indivíduos com sintomas clínicos de arboviroses. De janeiro a meados de agosto de 2016, foram notificados 6969 casos de dengue, 12072 casos de CHIKD e 16258 casos de infecção pelo Zika vírus (Sesab, 2016). O município liderou a incidência por 100 mil habitantes de febre pelo vírus Zika e Dengue, e ficou na quarta posição na estatística para CHIKD. Nesse contexto, nosso grupo estabeleceu uma colaboração com a Secretaria de Saúde de Itabuna, para avaliar o perfil clínico-etiológico e o manejo de uma amostra de pacientes aleatoriamente selecionados, atendidos numa unidade de referência para arbovirose de janeiro a maio de 2016.

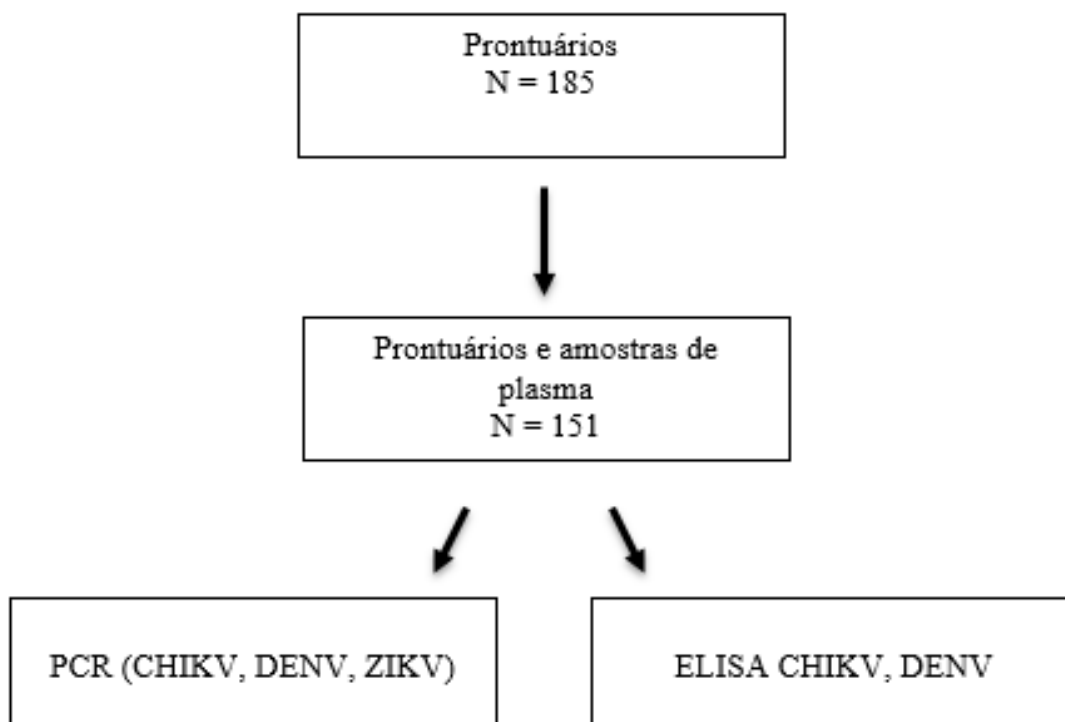
## IV. METODOLOGIA

### Desenho

Trata-se de um estudo de corte transversal, retrospectivo, utilizando dados terciários - ficha clínica – e amostras de sangue coletados durante atendimento em unidade de referência para arbovirose

### Casuística

Foram escolhidos aleatoriamente 185 prontuários de pacientes que se autorreferenciaram para a Unidade de Emergência designada “QG da dengue, Zika e Chikungunya”, no município de Itabuna no período de janeiro a maio de 2016. Desses, 151 pacientes tinham plasma adequadamente preservado (-20 graus) para testes laboratoriais.



Durante atendimento eram registradas na ficha clínica informações sobre o sexo, idade, tempo de doença, sintomas de febre, prurido ou rash cutâneo, artralgia ou edema articular, cefaleia ou mialgia, náuseas, vômitos, ou diarreia), presença de comorbidades (hipertensão e diabetes), dados vitais, suspeita clínica e conduta durante a estadia na unidade de emergência. A coleta de dados foi realizada pelos profissionais de saúde que atenderam os pacientes na Unidade de Emergência, a partir de prontuário padronizado e específico para a investigação de arboviroses. Alguns sintomas na ficha clínica foram descritos de forma conjunta, conforme referido acima de modo que foram analisados

como uma variável única. Os sintomas e co-morbidade foram marcados no prontuário como uma variável dicotômica “sim” ou “não”.

### Critérios de seleção

✓ Inclusão

1. Febre ou prurido/rash cutâneo, associado a qualquer um dos outros sintomas listados acima

✓ Exclusão

1. Ausência de prontuário

### Considerações éticas, bioéticas e deontológicas

Esse estudo é parte de um projeto maior em andamento, conduzido pela professora orientadora, intitulado “Assinatura molecular na infecção por ZIKV”, aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Bahia com parecer número 1.657.324, disponível em **ANEXO 1**. O projeto é financiado pelo FINEP e PROEP/CNPq.

### Análise estatística

Os dados foram organizados em uma planilha no Excel. Foi realizada uma análise descritiva, que incluiu frequência para as variáveis categóricas, e média e desvio-padrão para as contínuas. Utilizamos o teste de Kruskal-Wallis para análise estatística das informações, com  $p < 0,05$  considerado como estatisticamente significativo. O programa utilizado foi o StataIC 15.

## V. RESULTADOS

Dos 185 indivíduos incluídos no estudo, 137 (74,1%) eram do sexo feminino com idade média de 48,7 anos e tempo médio de doença de 21,7 dias (Tabela 1). Foram registrados 73 dados de comorbidades, sendo 19 (10,3%) de diabetes e 54 (29,2%) de hipertensão arterial sistêmica. Artralgia ou edema articular foram os sintomas mais frequentes entre os participantes do estudo (98,4%), seguidos por febre (67,0%), cefaleia ou mialgia (64,7%). Náuseas, vômitos ou diarreia foram registrados por 72 (38,9%) indivíduos. Desses, 34 necessitaram de hidratação endovenosa e 24 usaram antiemético. Rash ou prurido foi reportado por cerca de um terço dos pacientes, e, desses, apenas 14% utilizaram prometazina na emergência. Cerca de um quinto dos pacientes apresentaram febre e aproximadamente um terço tinha pressão arterial elevada na admissão.

Tabela 1. Caracterização clínica e demográfica dos pacientes com suspeita clínica de arbovirose

	N=185 n/total (%) ou M (SD)
Sexo feminino	137 (74,1%)
Idade	48,7 (18,6)
Tempo de doença (dias)	21,7 (26,1)
<b>Sintomas</b>	
Artralgia ou edema articular	182/185 (98,4%)
Febre	124/185 (67,0%)
Cefaleia ou mialgia	120/185 (64,7%)
Náuseas, vômitos ou diarreia	72/185 (38,9%)
Rash ou prurido	64/185 (34,6%)
<b>Sinais</b>	
Febre ( $\geq 37,8$ )	36 (19,5%)
PA elevada ( $\geq 140 \times 90$ )	62 (33,5%)
<b>Comorbidades</b>	
DM	19/185 (10,3%)



HAS	54/185 (29,2%)
Condução na emergência	
Dipirona	119/185 (64,3%)
Hidratação endovenosa	81/185 (43,8%)
Antiemético	34/185 (18,4%)
AINEs	33/185 (17,8%)
Corticoesteroides	22/185 (11,9%)
Paracetamol	21/185 (11,4%)
Antihipertensivos	17 /185 (9,2%)
Prometazina	11/185 (5,9%)

Dos 185 casos avaliados, 151 indivíduos tinham amostras armazenadas. Houve 139 amostras positivas para CHIKV e 105 positivas para DENV. A maioria das amostras foram positivas simultaneamente para CHIKV e DENV: 40 casos com PCR positivo para CHIKV + IgM para DENV e 64 casos com IgM positiva para DENV e para CHIKV (Figura 1).

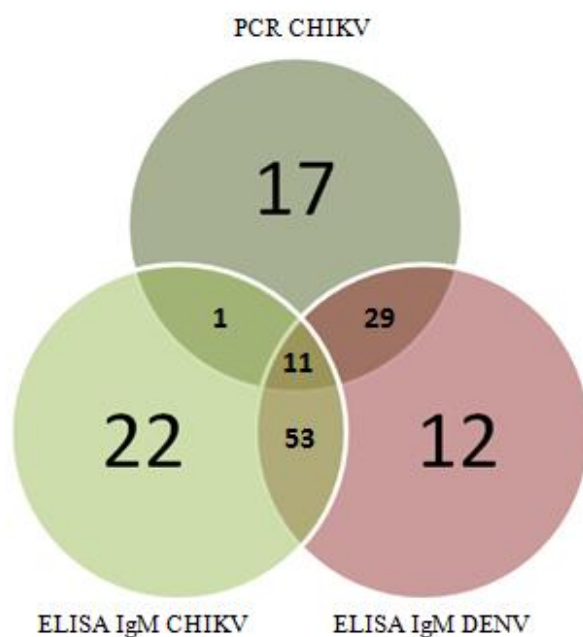


Figura 1 – Diagrama de Venn com o diagnóstico laboratorial para DENV e CHIKV. Amostras de soro de 151 pacientes com suspeita de arbovirose foram testadas para CHIKV, DENV e ZIKV por PCR e para CHIKV (Euroimmun) e DENV (Panbio) para IgM. O resultado foi expresso em Diagrama de Venn (StataIC 15).

Analizamos, em seguida, a acurácia do diagnóstico clínico de CHIKV. Dos 125 casos suspeitos de CHIKD, 111 (89%) tiveram diagnóstico confirmado pelo teste laboratorial. Porém, 22 dos 26 (85%) casos com suspeita clínica de outra arbovirose tiveram diagnóstico confirmado de CHIKD.

Tabela 2 - Concordância do diagnóstico da notificação com o diagnóstico laboratorial de CHIKV

	Teste positivo para CHIKV	Teste negativo para CHIKV
	n = 133	n = 18
Diagnóstico clínico		
CHIKV	111 (83,5%)	14 (77,8%)
Outros diagnósticos	22 (16,5%)	4 (22,2%)

A acurácia da suspeita clínica diagnóstica de dengue também foi analisada. Cerca de 87% dos pacientes diagnosticados com dengue laboratorialmente receberam outro diagnóstico na emergência. Apenas 13,3% dos pacientes com diagnóstico laboratorial de dengue tiveram a mesma suspeita clínica.

Foram localizados dois casos onde havia dois atendimentos na emergência. No primeiro atendimento, houve suspeita clínica de Dengue e posteriormente de CHIKD. As amostras da segunda avaliação testaram positivas (IgM) para as duas doenças.

Tabela 3. Concordância do diagnóstico da notificação com o diagnóstico laboratorial de DENV

	Teste positivo para DENV	Teste negativo para DENV
	n = 105	n = 46
Diagnóstico clínico		
DENV	14 (13,3%)	4 (8,7%)
Outros diagnósticos	91 (86,7%)	42 (91,3%)

Ao comparar as características dos pacientes com diagnóstico laboratorial de CHIKV (PCR ou ELISA), DENV ou CHIKV+DENV, notamos que o percentual de mulheres foi semelhante, entre 70% e 83% (Tabela 4). O sintoma mais prevalente foi artralgia ou edema articular, independente do diagnóstico. No momento do atendimento 9% dos casos de CHIKD apresentava febre e não houve registro de temperatura maior que 37.8 graus celsius no grupo com IgM positiva para DENV. Pressão arterial elevada foi detectada em cerca de 39% dos casos de teste positivo para DENV+CHIKV, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quanto à conduta clínica na emergência, dois pacientes com diagnóstico laboratorial de DENV foram medicados com AINEs na emergência (Tabela 4)

Tabela 4. Dados clínicos e demográficos de acordo com a sorologia ou PCR positivos para CHIKV, DENV ou CHIKV + DENV

---

n(%) ou Média (SD)

	CHIKV n = 40	DENV n = 12	CHIKV e DENV n = 93
Sexo feminino	28 (70,0%)	10 (83,3%)	73 (78,5%)
Idade	49,5 (19,5)	42,9 (19,3)	48,9 (18,2)
Tempo de doença(dias)	17,7 (18,1)	16,6 (34,7)	23,1 (25,8)
<b>Sintomas</b>			
Artralgia ou edema articular	38 (95,0%)	12 (100%)	92 (98,9%)
Febre	29 (72,5%)	6 (50,0%)	65 (69,9%)
Cefaleia ou mialgia	23 (57,5%)	7 (58,3%)	62 (66,7%)
Náuseas, vômitos ou diarreia	17 (42,5%)	4 (33,3%)	34 (36,6%)
Rash ou prurido	16 (40,0%)	4 (33,3%)	27 (29,0%)
<b>Sinais</b>			
Febre (>= 37,8)	9 (22,5%)	0	20 (21,5%)
PA elevada (>= 140x90)	10 (25,0%)	2 (16,7%)	37 (39,8%)
<b>Comorbidades</b>			
DM	3 (7,5%)	3 (25,0%)	8 (8,6%)
HAS	12 (30,0%)	4 (33,3%)	29 (31,2%)
<b>Conduta na emergência</b>			
Dipirona	30 (75,0%)	6 (50,0%)	57 (61,3%)
Hidratação endovenosa	20 (50,0%)	4 (33,3%)	40 (43,0%)
Antiemético	9 (22,5%)	2 (16,7%)	17 (18,3%)
AINEs	9 (22,5%)	2 (16,7%)	15 (15,1%)

Corticoesteroides	6 (15,0%)	1 (8,3%)	10 (10,8%)
Paracetamol	6 (15,0%)	2 (16,6%)	10 (10,8%)
Antihipertensivo	2 (5,0%)	1 (8,3%)	12 (12,9%)
Prometazina	3 (7,5%)	1 (8,3%)	4 (4,3%)
<b>Comorbidades</b>			
DM	3 (7,5%)	3 (25,0%)	8 (8,6%)
HAS	12 (30,0%)	4 (33,3%)	29 (31,2%)

Em seguida, analisamos todos os casos de CHIKD de acordo com a idade, utilizando critérios de classificação de tempo de doença descritos por Da Cunha et al (2017). Houve uma tendência à mediana da idade ser maior para os casos crônicos, mas sem diferença estatisticamente significativa (Figura 2).

Figura 2. Relação entre idade e tempo de doença de pacientes com CHIKD

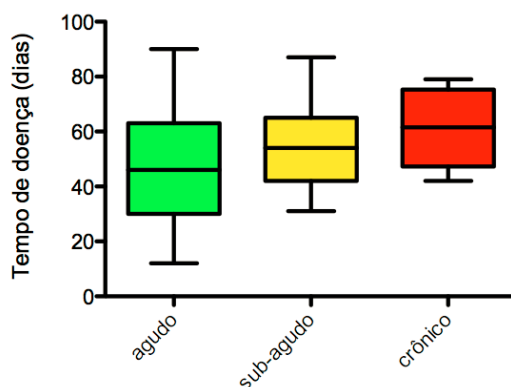


Figura 2- Tempo de doença de 133 pacientes diagnosticados com CHIKD, dividido em três períodos: agudo (menor ou igual a 21 dias), subagudo (22 a 89 dias) e crônico (mais que 90 dias), e comparado com sua idade ao momento do atendimento, com o teste de Kruskal-Wallis. O resultado foi expresso em box plot (GraphPad Prism).

## VI. DISCUSSÃO

O diagnóstico laboratorial da amostra de participantes do estudo revelou uma proporção elevada de casos com testes positivos para DENV e CHIKV (61,6% das 151 amostras testadas).

Coinfecção por DENV e CHIKV é descrita em outros surtos. Na fronteira entre Colômbia e Venezuela, Carrillo-Hernández et al. (2018) identificaram em 7,64% da amostra de 157 pacientes, muitos sem diagnóstico laboratorial: apenas 82 (52,2%) foram diagnosticados através de PCR. Os pesquisadores relatam que a probabilidade de falsos negativos é baixa, devido à análise em fase aguda (7 dias ou menos desde o início dos sintomas) e atribuem o diagnóstico a outras possíveis doenças que cursam com síndrome febril. É possível que haja falsos negativos devido à sensibilidade do PCR cair significativamente após o quinto dia de infecção (Gurukmar et al, 2009). Como o teste de ELISA não foi realizado, a sensibilidade do diagnóstico laboratorial providenciado pela equipe poderia ter sido maior, porque o ELISA pode detectar significativamente IgM a partir do quarto dia após o início dos sintomas, no caso de primoinfecção (Simmons et al, 2012). Em outro estudo, na Índia, Mukherjee et al (2017) reporta prevalência de coinfecção de 23% (PCR ou ELISA, para DENV e CHIKV). Esse estudo relata que uma alta carga viral de DENV e baixas cargas virais de CHIKV estão associadas com sinais clínicos de alerta para gravidade. Mercado et al. (2016) analisa características clínicas e histopatológicas de casos fatais de coinfecção por DENV e CHIKV e discute o potencial envolvimento dos dois agentes no desfecho clínico.

O alto número de amostras com IgM positivo para DENV (n=105) pode não refletir o real número de pacientes que tiveram a doença, considerando a reatividade cruzada com ZIKV (Priyamvada, 2017), que pertence à mesma família de flavivírus. Como os dados de notificação nesse período mostram a circulação de ZIKV na região de Itabuna, acreditamos que parte desses casos corresponde à infecção ZIKV/CHIKV. É também possível que parte dos pacientes apresentasse IgM positivo para ambas as arboviroses devido a infecções que não foram concomitantes, mas sim subsequentes. Essa hipótese deve-se ao largo período em que o IgM se encontra positivo, para ambas as arboviroses: quatro a cinco dias até cerca de três meses (Centers for Disease Control and Prevention, 2018) (Weaver, 2015).

Considerando o número significativo de duplo diagnóstico, a amostra é pouco representativa do padrão de notificações de arboviroses no período, em Itabuna (Sesab, 2016). Diferente do que foi encontrado na nossa amostra, onde não houve suspeita clínica de casos de Zika, nesse período houve um número significativo de casos da doença relatados no período estudado (janeiro a maio de 2016).

Todavia, há a possibilidade de identificar laboratorialmente IgM para ZIKV através do teste de ELISA, que não foi realizado com essas amostras.

No atendimento de emergência, o diagnóstico clínico costuma orientar a conduta, considerando que a maioria dos testes terá resultado tardio. Na nossa amostra, o diagnóstico clínico de CHIKV foi correto para maioria dos casos. Provavelmente, essa grande taxa de acerto se deve à apresentação clínica da fase subaguda ou crônica do CHIKV (Chow et al., 2011), que não ocorre nas outras arboviroses. Nesse estudo, a média do tempo de evolução da doença foi longo, sugerindo que parte desse indivíduos já foram avaliados após a fase aguda da arbovirose, facilitando a suspeição clínica de CHIKD. Observamos na nossa amostra baixa suspeição clínica de DENV. Dos 12 casos de IgM positiva apenas para DENV, 9 tiveram suspeita clínica de CHIKV. É possível que a grande quantidade de erros diagnósticos se deve à alta prevalência de artralgia entre os pacientes com DENV, semelhante aos outros grupos (CHIKV e DENV+CHIKV). Como a artralgia está presente em quase todos os casos de Chikungunya (Patterson et al, 2016), e aparece em 60 a 70% dos casos de dengue (Cobra et al, 1995), a presença desse sintoma pode ter induzido os profissionais de saúde ao diagnóstico clínico de Chikungunya.

Analisamos a conduta terapêutica na emergência. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) foram prescritos a 10 pacientes diagnosticados com DENV. Nessa condição, o uso de AINES aumenta o risco de distúrbio de coagulação (Kabra et al, 1999): por isso, deve ser evitado nesse período. Outras classes de medicamentos com efeito analgésico são mais seguras na fase aguda de uma arbovirose, quando o diagnóstico etiológico ainda não foi confirmado. A dipirona foi a droga mais administrada no QG aos pacientes, e tem efeito analgésico e antitérmico. Como artralgia ou edema articular (98,4%) e febre mensurada no exame clínico (19,5%) foram os sintomas/sinais mais prevalentes, a prescrição de dipirona deve ter acontecido em resposta a essa apresentação clínica.

O estudo apresenta algumas limitações. Como trata-se de dados terciários, pode ter havido preenchimento incorreto. Além disso, os sintomas foram registrados de maneira conjunta (artralgia e edema articular, por exemplo), que não permitiam saber se o paciente apresentava ambos ou apenas um deles. A descrição cronológica dos sintomas é também escassa, de forma que dificulta entender se o participante do estudo apresenta o sintoma no momento da ida ao QG, ou esse sintoma compôs o quadro do paciente, mas não está presente no momento. Pode haver falha no preenchimento de itens como a presença de comorbidades. Nesse último, a maioria dos casos não apresentava registro da negativa da doença. Entretanto, as frequências das doenças na nossa amostra se assemelham às esperadas para a população brasileira (Ministério da Saúde, 2017), sugerindo que os números representam o universo de casos de comorbidade.

Nossa equipe realizará brevemente ELISA IgM para ZIKV utilizando um kit com alta especificidade (Mac ELISA - CDC), a fim de sanar a dúvida sobre reatividade cruzada. É importante estudar as características de coinfeções (se são preditoras de gravidade), e caracterizar clinicamente mais surtos, a fim de elaborar estratégias para aumentar a acurácia diagnóstica. A descoberta de novas estratégias, mais precoces e menos custosas, para diagnósticos de arboviroses é também uma necessidade urgente.

O estudo do surto de arbovirose na cidade de Itabuna trouxe reflexões relevantes, que podem contribuir com o desenvolvimento de políticas públicas para a melhora do seu manejo e diagnóstico. Em destaque, o elevado número de co-infecção ou infecções subsequentes por arbovirose deve ser investigado. Adicionalmente, a despeito da ampla orientação para profissionais de saúde, observamos prescrição de AINEs para pacientes com arbovirose aguda, entre eles, casos de dengue. Considerando a alta frequência de positividade para mais de um arbovirus, deve ser enfatizada entre os profissionais o risco da administração de anti-inflamatório onde co-circula DENV. Ademais, considerando que idade acima de 40 anos é considerada fator de risco para cronicidade por CHIKD (Heath et al, 2018) e que nossa população com CHIKD tinha mediana de idade de 49.5 anos, é provável que tenhamos elevado número de casos de CHIKD persistente, fazendo-se necessária a criação de políticas para o manejo desses casos.



## **VII.CONCLUSÕES**

Houve alta prevalência de pacientes coinfectados, ou com infecções subsequentes por um alfavírus e um flavivírus.

O diagnóstico clínico foi mais preciso para CHIKV, se comparado a DENV.

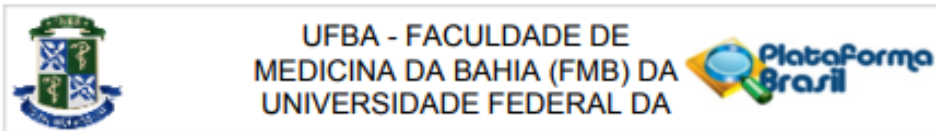
Houve tendência a uma maior mediana de idade em pacientes com CHIKD crônica.

## VIII. SUMMARY

**Clinical characterization and laboratorial diagnosis of the arbovirus outbreak in Itabuna, Bahia, 2016.** **Introduction:** the first cases of Chikungunya fever in Brazil were notified in the city of Feira de Santana, state of Bahia, in 2014, spreading afterwards to many regions. On the next year, Zika and Dengue fever outbreaks were also identified, resulting on a triple epidemic on many cities of the state, including Itabuna. Although the three diseases have similar symptoms on acute phase, they could lead to diverse outcomes. This aspect shows us the importance of characterizing the outbreak on each region. **Objectives:** in this study we intend to describe the clinical presentation of the arboviruses and identify the etiological agent of a random sample. This sample included patients who were under care in an emergency unit during the triple epidemic in 2016. **Methodology:** there were 185 randomly selected patients who were under care in an emergency unit named “QG da Dengue, Zika e Chikungunya” in the city of Itabuna, from January to May in 2016. Clinical data from the appointment occasion were analyzed and plasma samples were tested for ZIKV, DENV and CHIKV using polymerase-chain reaction (PCR), and for ZIKV and DENV with indirect ELISA. Data were analyzed using Kruskal-Wallis. **Results:** selected cases were notified as CHIKV infection (151) and DENV (24), and there were no suspected cases of Zika. After laboratorial tests in 151 plasma samples, 40 patients were diagnosed with Chikungunya fever, 12 with dengue and 93 had positive testes for both viruses. Only six of them had no diagnosis. There were prescriptions of NSAID for patients diagnosed with Dengue. **Discussion:** most patients had positive samples for DENV and CHIKV. Due to cross-reactivity between ZIKV and DENV antibodies, positive serology for DENV could mean ZIKV infection. However, individuals injected with DENV were medicated with NSAIDs, drug that increases potentially the risk of haemorrhagical complications. **Conclusion: there was a high number of coinfections or subsequent infections due to arbovirus in Itabuna.**

## IX. ANEXOS

### ANEXO 1



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Assinatura molecular na infecção por ZIKV

**Pesquisador:** Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56910516.3.0000.5577

**Instituição Proponente:** FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

**Patrocinador Principal:** FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS - FINEP

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.657.324

##### Apresentação do Projeto:

Durante a epidemia de arboviroses no Brasil (ZIKV, DENV, CHIKV), um dos principais problemas é tentar distinguir os três possíveis agentes infecciosos durante a fase aguda de infecção. Na fase inicial não é possível realizar o diagnóstico diferencial considerando apenas os aspectos clínicos. A apresentação clínica clássica da infecção pelo ZIKV inclui febre, rash maculopapular, cefaléia, artralgia, artrite e mialgia. Esses sintomas são facilmente confundidos com os da infecção pelo DENV e CHIKV. Ademais, o ZIKV pertence à mesma família do DENV e do vírus da Febre Amarela, apresentando uma alta similaridade genotípica e fenotípica entre eles, dificultando o desenvolvimento de testes moleculares e imunológicos específicos com baixa reação cruzada entre flavivírus. Há a hipótese que existe uma assinatura biológica capaz de distinguir casos de DENV, CHIKV e ZIKV. Apesar de possuírem formas clínicas aguda muito similares essas três arboviroses apresentam fases crônicas distintas. O vírus CHIKV está fortemente associado à inflamações nas articulações, o vírus Zika está associado a doenças neurológicas e o vírus da dengue está associado a doenças hemorrágicas. Estes desfechos indicam a capacidade de infectar grupos celulares específicos e mecanismos patogênicos diferentes, justificando a investigação de assinaturas moleculares particulares a cada arbovírose.

Trata-se de um estudo de corte transversal observacional onde de 300 participantes com quadro

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.657.324

agudo de arbovirose admitidos em Unidades de saúde de Campo Formoso, Senhor do Bonfim, Itabuna e Vitória da Conquista e 50 indivíduos participantes saudáveis provenientes dessas regiões sem história de doença exantemática ou febre nos últimos 6 meses serão obtidos dados clínico-epidemiológicos e amostras de urina, sangue e saliva. Serão coletados 18 ml de sangue total em heparina e 2ml em EDTA, amostra de urina e saliva por swab oral. As amostras de sangue serão acondicionadas em gelo seco e armazenadas em freezers a -80°C até a extração do RNA. Após a separação em gradiente de ficol, as células mononucleares do sangue periférico (PRMC) serão congeladas em nitrogênio líquido até utilização nos ensaios de microarranjo, citometria de fluxo e nanostring. Aliquotas de plasma serão armazenadas para análise de marcadores sorológicos solúveis. Extração do RNA e PCR em tempo Real - Serão coletadas amostras de plasmas em tubos de EDTA para o diagnóstico molecular na Fiocruz- Bahia.

**Objetivo da Pesquisa:**

**PRIMÁRIO**

Caracterizar e prever o valor diagnóstico da assinatura transcriptômica nas células do sangue periférico de pacientes infectados com ZIKV durante a fase aguda de infecção.

**SECUNDÁRIO:**

1. Realizar ensaios de microarranjos de células mononucleares de sangue periférico de pacientes infectados com ZIKV, CHIKV ou DENV com diagnóstico clínico e laboratorial;
2. Descrever o perfil fenotípico de células mononucleares de sangue periférico de pacientes infectados com ZIKV, CHIKV ou DENV com diagnóstico clínico e laboratorial;
3. Identificar biomarcadores plasmáticos solúveis de pacientes infectados com ZIKV, CHIKV ou DENV com diagnóstico clínico e laboratorial;
4. Desenvolver um kit de diagnóstico para arboviroses combinando a detecção do material genético viral e de moléculas humanas expressas específicas para cada arbovirose.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.657.324

\*Há possibilidade de quebra de confidencialidade na revisão de prontuários. Para evitar esse risco, a identidade dos indivíduos será preservada através de codificação em banco de dados para identificação de cada sujeito da pesquisa. Adicionalmente, os dados serão manipulados apenas pela equipe de pesquisa, a qual se compromete a utilizá-los exclusivamente para a pesquisa sem divulgar nomes ou quaisquer dados que identifique o participante. Há risco também da formação de pequeno hematoma no local da punção venosa para coleta das amostras de sangue. Para evitar acidentes de punção venosa, o procedimento será realizado por profissionais capacitados e experientes em sua execução.\*

#### BENEFÍCIOS

\*Os indivíduos não receberão qualquer tipo de benefício para participar do estudo. Os resultados do estudo podem contribuir, entretanto, para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e preventivas para o controle da infecção pelo vírus Zika.\*

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional que tem como objetivo identificar as diferentes assinaturas moleculares e de resposta à agressão viral para as diversas arboviroses prevalentes na Bahia. Bem argumentado. ÉTICO.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE: contém justificativa, objetivos, procedimentos, desconfortos e riscos, manutenção do sigilo e da privacidade plena liberdade de recusar-se a participar, benefícios esperados, endereço do cep para dúvidas. ADEQUADO.

ORÇAMENTO: R\$ 705.000,00. FINEO –ADEQUADO.

Cronograma: ADEQUADO.

Carta de confidencialidade dos participantes: anexada do assistente Vitor Rigaud. Um projeto desta envergadura parece estar carente de mais colaboradores. ADEQUADA.

Contrapartida da instituição: parcamente anotada. ADEQUADA.

Cartas de anuências: anexadas anuências das instituições (Senhor do Bonfim, Vitória da Conquista,

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: ceptmb@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.657.324

Itabuna e Campo Formoso - ADEQUADAS) que participarão coletando as amostras. A instituição onde os procedimentos de laboratório (FioCruz-Salvador) serão realizados. ADEQUADA.

**Recomendações:**

O TCLE contém o LOGO da FioCruz, o investigador principal, porém apesar de ser da FioCruz submete e aprova projeto pela Faculdade de Medicina da Bahia, sugere-se adequar.

O TCLE está em 2 páginas: sugere-se que transforme em uma página somente para que fique clara a assinatura do compromisso completo; ou frente e verso.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

-O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. 466/12 CNS/MS) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. 466/12 CNS/MS), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata. No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br





Continuação do Parecer: 1.657.324

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP SEMESTRALMENTE e FINAL na conclusão do projeto.

-Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (466/12 CNS/SMS).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_707927.pdf	31/07/2016 13:11:47		Aceito
Outros	carta_anuencia_assinado.pdf	31/07/2016 13:04:40	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	termo_confidencialidade_assinado.pdf	31/07/2016 13:03:15	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_zikama_v3.doc	31/07/2016 13:01:59	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	anuencia_itabuna.pdf	09/06/2016 22:06:25	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	anuencia_conquista.pdf	09/06/2016 22:05:25	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	anuencia_campoformoso.pdf	09/06/2016 22:04:48	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	anuencia_bonfim.pdf	09/06/2016 22:04:11	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	TCUD_zika_assinado.docx	09/06/2016 22:03:02	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ta_zikama.doc	06/06/2016 20:19:21	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_zikama_v2.doc	06/06/2016 19:36:38	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_zikam_ass.pdf	06/05/2016 09:35:16	Victor Nóbrega Rigaud de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado	projeto_zikama.docx	04/05/2016	Victor Nóbrega	Aceito

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



UFBA - FACULDADE DE  
MEDICINA DA BAHIA (FMB) DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA



Continuação do Parecer: 1.657.324

/ Brochura Investigador	projeto_zikama.docx	12:30:09	Rigaud de Oliveira	Aceito
Outros	ficha.pdf	03/05/2016 22:59:26	Viviane Sampaio Boaventura de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 01 de Agosto de 2016

---

**Assinado por:**  
**Eduardo Martins Netto**  
**(Coordenador)**

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n  
Bairro: PELOURINHO CEP: 40.026-010  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-5564 Fax: (71)3283-5567 E-mail: cepfmb@ufba.br



## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cardoso CW, Kikuti M, Prates APPB, Paploski IAD, Tauro LB, Silva MMO et al. Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. *PLOS Negl Trop Dis* 2017;11(1):e0005334.
2. Chow A, Her Z, Ong EKS, Chen J, Dimatatac F, Kwek DJ et al. Persistent Arthralgia Induced by Chikungunya Virus Infection is Associated with Interleukin-6 and Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor. *J Infect Dis* 2011;203(2),149–157.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome [acesso em 09 jul 2017]. Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virusamericas-association-with-microcephalyrapid-risk-assessment.pdf>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia [acesso em 09 jul 2017]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virusamericas-association-with-microcephalyrapid-risk-assessment.pdf>
5. Hunsperger EA, Muñoz-Jordán J, Beltran M, Colón C, Carrión J, Vazquez J et al. Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis* 2016;214(6):836-844.
6. Kabra SK, Jain Y, Singhal T, Ratageri VH. Dengue hemorrhagic fever: clinical manifestations and management. *Indian J Pediatr.* 1999;66(1):93-101.
7. Ministério da Saúde. Prevenção e Combate: Dengue, Chikungunya e Zika [acesso em 09 jul 2017]. Disponível em <http://combateedes.saude.gov.br/pt/>
8. Priyamvada L, Quicke KM, Hudson WH, Onlamoon N, Sewatanon J, Edupuganti S et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(28): 7852–7857.
9. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia. Boletim Epidemiológico de Arboviroses. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/agravo/arboviroses/>. Acesso em 16 de setembro de 2018.
10. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O et al (2015). French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect*, 45(7), 243-63.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus - What clinicians need to know? Clinician Outreach and Communication Activity (COCA) Call, January 26, 2016 [acesso em 04 fev 2018]. Available at: [http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2016/01\\_26\\_16\\_zika.pdf](http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2016/01_26_16_zika.pdf).
12. Brasil P, Pereira J, Moreira M et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375:2321.
13. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387:2125.
14. Ministério da Saúde. Febre de Chikungunya: manejo clínico [acesso em 10 jun 2018]. Disponível em <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/19/febre-de-chikungunya-manejo-clinico.pdf>.
15. Heath C, Lowther J, Noël T et al. The Identification of Risk Factors for Chronic Chikungunya Arthralgia in Grenada, West Indies: A Cross-Sectional Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(1):ofx234. doi:10.1093/ofid/ofx234.
16. Badawi A, Ryoo S, Vasileva D et al. Prevalence of chronic comorbidities in chikungunya: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2018. Volume 67, Pages 107–113.
17. Castro R. Dados do Ministério mostram evolução do Chikungunya no Brasil. Disponível em <https://rededengue.fiocruz.br/noticias/431-dados-do-ministerio-mostram-evolucao-do-chikungunya-no-brasil>. Acesso em 16 de setembro de 2018.
18. Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus\\_zika\\_brasil\\_resposta\\_sus.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf). Acesso em 16 de setembro de 2018.
19. Yactayo S, Staples JE, Millot V et al. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;214(Suppl 5):S441-S445. <https://www.hindawi.com/journals/ijg/aip/6941735/>
20. Instituto Oswaldo Cruz. Dengue: Vírus e Vetor. Disponível em <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/longatraje.html>. Acesso em 04 de setembro de 2018.
21. Câmara F, Theophilo R, Santos G. et al. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(2):192-196, mar-abr, 2007
22. Bertolacci-Rocha L, Cunha R, Lichs G et al. Introduction of the dengue virus type 4 in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(8):1789–92.
23. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2017\\_vigilancia\\_fatores\\_riscos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf). Acesso em 16 de setembro de 2018.

24. Taraphdar D, Sarkar A, Mukhopadhyay B et al. A comparative study of clinical features between monotypic and dual infection cases with Chikungunya virus and dengue virus in West Bengal, India. *Am J Trop Med Hyg* 86: 720–723, 2012.
25. Mercado M, Acosta-Reyes J, Parra E et al. Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. (pii=30244)*Euro Surveill*. 2016; 21.
26. Mlakar J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:951–958.
27. Carrillo-Hernández M, Ruiz-Saenz J, Villamizar L, Gómez-Rangel S, Martínez-Gutierrez M. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. *BMC Infectious Diseases*, 2018, 18(1).
28. Burt F, Rolph M, Rulli N et al. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012; 379(9816):662-71.
29. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Fernanda Urbano-Garzón S, Sebastian Hurtado-Zapata J. Prevalence of Post-Chikungunya Infection Chronic Inflammatory Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(12):1849.
30. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, et al. A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog* 2008; 4(2): e29.
31. Fukusumi M, Arashiro T, Arima Y, Matsui T, Shimada T et al. Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004924. Epub 2016 Aug 19.
32. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition. WHO: Geneva 2009. Disponível em <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua=1>. Acesso em 12 de outubro de 2018.
33. Nakao S, Lai C, Young N. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood*, 1989;74(4):1235.
34. Srikiatkachorn A, Ajariyakhajorn C, Endy TP, Kalayanaroj S, Libraty DH et al. Virus-induced decline in soluble vascular endothelial growth receptor 2 is associated with plasma leakage in dengue hemorrhagic Fever. *J Virol*. 2007;81(4):1592. Epub 2006 Dec 6.
35. Flamand C, Fritzell C, Matheus S, Dueymes M, Carles G et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Euro Surveill*. 2017;22(44)

36. Brasil P, Calvet G, Siqueira A, Wakimoto M, de Sequeira, P et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2016. 10(4), e0004636.
37. Tabata T, Petitt M, Puerta-Guardo H, Michlmayr D, Wang C et al. Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host & Microbe*, 2016. 20(2), 155–166.
38. Cugola F, Fernandes I, Russo F, Freitas B, Dias J et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*, 2016. 534(7606), 267–271.
39. Mukherjee S, Dutta S, Sengupta S, Tripathi, A. Evidence of dengue and chikungunya virus co-infection and circulation of multiple dengue serotypes in a recent Indian outbreak. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2017. 36(11), 2273–2279.
40. Cobra C, Rigau-Pérez JG, Kuno G, Vorndam V. Symptoms of dengue fever in relation to host immunologic response and virus serotype, Puerto Rico, 1990-1991. *Am J Epidemiol*. 1995;142(11):1204.
41. Patterson J, Sammon M, Garg M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2016. 17(6), 671–679.
42. Da Cunha RV, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):523-531.
43. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P et al. Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. *The Journal of Immunology*. 2010; 184(10), 5914–5927.
44. Gurukumar K, Priyadarshini D, Patil J, et al. Development of real time PCR for detection and quantitation of Dengue Viruses. *Virology Journal*. 2009;6:10.
45. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, & Wills B. Dengue. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(15), 1423–1432.
46. Weaver SC, & Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015; 372(13), 1231–1239.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory guiding and diagnostic testing. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/clinicallylab/laboratory.html>. Acessado em 14 de outubro de 2018.