



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**ROBERTO JORGE COLARES DUARTE FILHO**

**CHIKUNGUNYA DURANTE A GESTAÇÃO E NASCIMENTO: UM ESTUDO  
COORTE RETROSPECTIVO DA MAIOR EPIDEMIA DO BRASIL.**

**FORTALEZA**

**2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

D874c Duarte Filho, Roberto Jorge Colares.  
Chikungunya durante a gestação e nascimento: um estudo coorte retrospectivo da maior epidemia do Brasil / Roberto Jorge Colares Duarte Filho. – 2020.  
97 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.  
Coorientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.

1. Chikungunya. 2. Gestação. 3. Infecção. 4. Vírus. 5. Transmissão vertical. I. Título.

CDD 571.9

---

ROBERTO JORGE COLARES DUARTE FILHO

CHIKUNGUNYA DURANTE A GESTAÇÃO E NASCIMENTO: UM ESTUDO COORTE  
RETROSPECTIVO DA MAIOR EPIDEMIA DO BRASIL.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infecto parasitárias.

**Orientador:** Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

**Co-orientador:** Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.

---

FORTALEZA

2020

ROBERTO JORGE COLARES DUARTE FILHO

CHIKUNGUNYA DURANTE A GESTAÇÃO E NASCIMENTO: UM ESTUDO COORTE  
RETROSPECTIVO DA MAIOR EPIDEMIA DO BRASIL.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Patologia. Área de concentração: Doenças infecto parasitárias.

**Orientador:** Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

**Co-orientador:** Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.

Aprovado em: 23/09/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti (Orientador)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof Dr Carlos Henrique M de Alencar

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Daniele Rocha Queiroz Lemos

Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS)

Profª Dra Daniele Malta Lima

Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

## RESUMO

**Introdução.** Chikungunya (CHIKV) é uma doença infecciosa transmitida por vetores que pode infectar mulheres gestantes que vivem ou estão viajando para áreas epidêmicas. Porém, os efeitos adversos da doença durante a gestação e condições do nascimento continuam pouco compreendidos. **Objetivos.** Descrever o perfil epidemiológico de mulheres confirmadas com chikungunya durante a gestação e estimar o risco de prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas em uma coorte de nascidos vivos cujas mães apresentaram infecção sintomática pelo vírus chikungunya durante a gestação. **Métodos.** Trata-se de um estudo descritivo dos casos confirmados de chikungunya em gestantes no Brasil, com início de sintomas entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018 e de seus respectivos filhos (mortes fetais, mortes neonatais e nascidos vivos) realizado com dados secundários das bases nacionais: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde. Em seguida uma coorte de nascidos vivos para investigar as condições adversas do nascimento realizada a partir de um pareamento via *linkage* dos bancos de dados SINAN e SINASC, entre janeiro de 2016 e setembro de 2019. **Resultados.** Entre os anos de 2016 a 2018 foram confirmados 3.332 casos de chikungunya em gestantes que deram origem a 3.262 nascidos vivos, 4 óbitos maternos 35 óbitos fetais e 31 óbitos neonatais. A maior parte dos casos (39,98%) ocorreu durante o segundo trimestre da gestação. Destaca-se a região nordeste com 65,17% dos casos e o estado do Ceará com 28,33% dos casos. O diagnóstico materno da infecção apresentou relação de proteção com baixo peso ao nascer (RR = 0,65 e IC95% = 0,56-0,76,  $p < 0.001$ ) e prematuridade (RR = 0,72 e IC95% = 0,63-0,82,  $p < 0.001$ ), já para o desfecho malformações congênitas não foi verificada relação estatística (IC95% = 0,83-1,97,  $p = 0.262$ ). **Conclusão.** A infecção materna não apresentou relação de risco com baixo peso ao nascer e prematuridade, e sim, relação de proteção. E para malformações congênitas não houve relação estatística. Nossos dados não devem ser utilizados para concluir que a infecção materna por chikungunya age como um fator protetor para os neonatos.

**Palavras-chave:** chikungunya, gestação, infecção, vírus, transmissão vertical.

## ABSTRACT

**Introduction.** Chikungunya (CHIK) is a vector-borne viral disease that can affect pregnant women living in or traveling to epidemic areas. However, the effects of the infection during pregnancy on birth outcomes remain poorly understood. **Objectives.** Describe the epidemiologic profile of women confirmed with chikungunya during pregnancy and estimate the risk of prematurity, low weight at birth and congenital malformations in a retrospective live births cohort. **Methods.** It is a descriptive study of the confirmed cases of infected pregnant women in Brazil, with beginning of symptoms between January of 2016 and December of 2018. The study uses data from the National Reportable Disease Information System (SINAN), followed by a retrospective cohort using secondary data based on a probabilistic linkage between databases from: SINAN, Live Birth Information System (SINASC) from January of 2016 to September 2019. **Results.** Between 2016 and 2018 were confirmed 3332 cases of women infected with chikungunya during pregnancy, which originated 3262 newborns, 4 maternal deaths, 35 fetal deaths, 31 neonatal deaths, mainly in the northeast region (65,15) and the state of Ceará (28,3%). The maternal infection had a protective relationship with low birth weight (RR = 0.65, CI95% = 0.56-0.76, p <0.001) and prematurity (RR = 0.72, CI95% = 0.63-0.82, p<0.001) and no significant relationship was found with congenic malformations (IC95% = 0.83-1.97, p=0.262). **Conclusions.** CHIK during pregnancy did not increase the risks of low birth weight or premature birth, instead a protective relation was found and no significant statistic relation was found for congenital malformations. Thus, our results should not be utilized to conclude that maternal CHIKV infection during pregnancy is a protective factor for neonates.

**Key-words:** chikungunya, pregnancy, infection, virus, vertical transmission

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Variáveis de interesse para o banco de dados SINASC e SIM (fetal, neonatal e materno).	p.36
Quadro 2	Variáveis de interesse para o banco de dados SIM (fetal e neonatal).	p.37
Quadro 3	Variáveis de interesse para o banco de dados SIM (materno).	p.38
Tabela 1	Casos confirmados (IgM e/ou PCR) de chikungunya em gestantes por nascidos vivos divididos por estado brasileiro e trimestre gestacional no período de 2016 a 2018.	p.41
Tabela 2	Características maternas das gestantes diagnosticadas com chikungunya, por trimestre gestacional, cujos filhos nasceram vivos, 2016-2018.	p.42
Tabela 3	Casos confirmados (IgM e/ou PCR) de chikungunya em gestantes, por nascidos vivos, divididos por trimestre gestacional e ano da infecção, 2016-2018	p.44
Tabela 4	Características dos nascidos vivos de gestantes com chikungunya, 2016 a setembro de 2019.	p.45
Tabela 5	Distribuição de nascidos vivos por estado e ano de nascimento, 2016 a setembro de 2019.	p.46
Tabela 6	Total, números e prevalências das malformações congênitas de acordo com o grupo de estudo de nascidos vivos, 2016 a setembro de 2019.	p.47
Tabela 7	Análise bivariada dos desfechos: baixo peso ao nascer, prematuridade e malformações congênitas para o grupo dos nascidos vivos.	p.48
Tabela 8	Casos de óbitos maternos em pacientes confirmadas com chikungunya, 2016-2018.	p.49
Tabela 9	Características maternas por óbitos fetais, divididos por trimestre gestacional, 2016-2018.	p.49
Tabela 10	Distribuição dos óbitos fetais por estado e ano de morte, 2016 a setembro de 2019.	p.50
Tabela 11	Causas das mortes fetais do grupo de estudo, 2016 a setembro de 2019.	p.51
Tabela 12	Características maternas por óbitos neonatais, por trimestre	p.52

gestacional, 2016-2018.

Tabela 13	Distribuição de óbitos neonatais por estado e ano de morte, 2016 a setembro de 2019.	p.53
Tabela 14	Causas e o momento das mortes neonatais do grupo de estudo divididos por trimestre gestacional, 2016 a setembro de 2019.	p.54



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIK	Chikungunya
CHIKV	Vírus da Chikungunya
DO	Declaração de óbito
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase em tempo real
HIV	Human immunodeficiency virus
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
Ae	Aedes
NK	Células natural killers
RDRP	RNA polimerase

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Chikungunya .....	9
1.2 Taxonomia e classificação .....	9
1.3 Estrutura viral, genoma e replicação <i>in vitro</i> .....	10
1.4 Fisiopatologia e achados imunológicos .....	11
1.5 Chikungunya e gestação .....	16
1.6 Manifestações clínicas .....	17
1.7 Diagnóstico .....	19
1.8 Ciclo de transmissão e vetores .....	21
1.9 Transmissão vertical .....	23
1.10 Epidemiologia Mundial.....	25
1.11 Epidemiologia da chikungunya no Brasil .....	26
1.12 Tratamento e profilaxia da chikungunya.....	28
1.13 Vigilância epidemiológica da chikungunya .....	30
2. JUSTIFICATIVA.....	32
3. OBJETIVOS .....	33
3.1 Objetivo geral .....	33
3.2 Objetivos específicos .....	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
4.1 Tipo de estudo.....	34
4.2 Local de estudo.....	34
4.3 Delineamento do estudo e fontes de dados .....	34
4.4 Amostra do estudo e processo de preparação de dados .....	35
4.5 Definição de casos e grupo de comparação.....	35
4.6 Redução dos bancos de dados.....	36
4.7 Relacionamento das bases de dados .....	38
4.8 Análise de dados .....	39
4.9 Aspectos éticos .....	39
5. RESULTADOS .....	41
6. DISCUSSÃO .....	57
7. CONCLUSÕES .....	61

<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>62</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>89</b>
<b>9.1 Carta de Encaminhamento de Emenda a Projeto .....</b>	<b>89</b>
<b>9.2 Submissão do artigo para revista.....</b>	<b>94</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Chikungunya

A chikungunya é causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), do gênero alphavírus, pertencente à família *Togaviridae*, transmitido por espécies *Ae* de mosquitos, em particular o *Ae albopictus* e o *Ae aegypti*. O vírus foi inicialmente isolado na Tanzânia durante um surto de doenças dengue símile que estavam circulantes na área entre os anos 1952 e 1953 (ROBINSON, 1955). Descrições sobre a doença já havia sido reportadas anos antes em alguns países da África, como por exemplo, Moçambique, sugerindo que a doença já existia (GUDO, BLACK, CLIFF, 2016). O vírus foi nomeado de acordo com o dialeto Makonde, originário da Tanzânia, que utilizando uma tradução literal significa “aquele que se curva”, retratando a postura adotada por muitos pacientes infectados devido às extremas dores nas articulações, sinal representativo da doença (ROBINSON, 1955)

Nos anos seguintes à sua descoberta, foi responsável por surtos esporádicos na África e na Ásia, porém na segunda metade do século 21 tornou-se uma pandemia mundial. Devido ao transporte internacional aéreo, a adaptação dos vetores e mutações do vírus, a infecção por CHIKV foi capaz de entrar em países até então sem a doença, como França, Itália e em 2013 espalhou-se nas Américas, em mais de 45 países, totalizando milhões de infectados (YAKITOYO et al., 2016; SILVA, DERMODY, 2017; BURT et al., 2017; MATHEW et al., 2017).

Em conjunto com severas dores articulares, pacientes infectados podem apresentar típico exantema febril com um padrão de febre semelhante a outras arboviroses, como dengue e Zika (NG et al., 2018). Essa similaridade torna o diagnóstico da chikungunya difícil, particularmente devido à circulação simultânea dos vírus da dengue, Zika e chikungunya em muitas áreas, com pacientes apresentando também coinfeções entre os vírus (ALI, ISAHAK, RAHMAN, 2011; VILLAMIL-GOMEZ et al., 2016).

### 1.2 Taxonomia e classificação

A família *Togaviridae* é composta por dois gêneros: rubivírus e alphavírus. O gênero rubivírus possui apenas um integrante, o vírus da rubéola. Já o gênero alphavírus possui mais de 40 membros. São vírus pequenos, envelopados que apresentam fita simples de RNA e infectam animais e humanos, causando sintomas como, febre, erupções cutâneas e artrites

(POWERS et al., 2001). Membros amplamente estudados incluem: vírus Síndbis, vírus da floresta de Semliki, vírus da encefalite equina venezuelana e vírus do rio de Ross, sendo o CHIKV o mais recente entre eles, que vem ganhando amplo interesse científico devido sua disseminação mundial (ENSERINK, 2007).

Alphavírus podem ser classificados de acordo com sua distribuição geográfica e sintomas em vírus do “Velho mundo” e do “Novo mundo”, porém é provável que várias trocas intercontinentais do vírus tenham sido mediadas pela movimentação de pássaros. CHIK é classificado com vírus do Velho mundo, juntamente com vírus do rio de Ross, Mayaro, vírus da floresta de Barmah, vírus O'nyong-nyong e vírus do Síndbis, caracterizados pela síndrome da artralgia (POWERS et al., 2001).

### **1.3 Estrutura viral, genoma e replicação *in vitro***

Estruturalmente o vírus chikungunya é pequeno (60 a 70 nm de diâmetro), esférico, envelopado e é classificado como vírus de fita de RNA simples positiva. Atualmente são conhecidos três diferentes genótipos baseados em sua origem geográfica. O primeiro genótipo foi isolado na Nigéria e Senegal, formando o genótipo oeste Africano. Os dois grupos restantes: um contém cepas provenientes do leste e centro Africano (Centro/leste genótipo Africano), enquanto o outro contém apenas isolados asiáticos (POWERS et al. 2001). Dessa forma, baseando-se pela sequência genética da glicoproteína estrutural do vírus Chikungunya, as cepas do CHICKV podem ser classificadas em três genótipos: Oeste Africana, Asiática e Leste/Central/Sul Africana (ECSA) (THIBERVILLE et al., 2013). A divergência de cada linhagem específica demonstrou, de certo modo, o caminho para transmissão global e epidemias. O alto grau de heterogeneidade dos genomas é atribuído à incapacidade da RNA polimerase (RDRP) de corrigir erros durante a síntese do RNA, gerando pelo o menos uma mutação em média para cada novo RNA genômico produzido (COFFEY, FAILLOUX, WEAVER, 2014).

Excluindo os nucleotídeos dos finais 5' e 3' que não são sequenciados, o tamanho do genoma varia de acordo com as linhagens apresentadas, com a linhagem ECSA sendo a menor (11557 a 11789 nt), seguida da Oeste Africana (11843 a 11881 nt) e Asiática (11777 a 11999 nt) (DUONG et al. 2012). Baseado na linhagem ECSA, possui genoma de aproximadamente 12 kb de comprimento, aproximadamente 12.000 nucleotídeos. O final 5' é

coberto com uma 7-metilguanossina enquanto o final 3' é poliadenilado. A estrutura genômica inclui dois frames de leitura abertos que encodam para duas poliproteínas (uma estrutural e outra não estrutural), que podem ser clivadas em quatro proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) e seis proteínas estruturais (C, E1, E2, E3, 6K, TF) por proteases virais e moleculares (KHAN et al. 2002).

Proteína C está relacionada com a formação estrutural do nucleocapsídeo, que é formado pela união do RNA genômico com 240 cópias da proteína. As proteínas do envelope, E1 e E2, carregam os principais epítomos e participam da ligação e entrada do vírus às células alvo, onde a E2 é responsável pela ligação ao receptor de membrana e a E1 pela fusão (VOSS et al., 2010). A proteína E3 é responsável pela translocação dentro do retículo endoplasmático das demais lipoproteínas para que haja a formação viral (SNYDER, MUKHOPADHYAY, 2012). A proteína 6K é responsável pelo aumento da permeabilidade celular durante a infecção (MELTON et al., 2002). As proteínas E3 e 6k agem como peptídeos líderes para E1 e E2, respectivamente, e não são observadas em abundância no vírus maduro (JOSE, SNYDER, KUHN, 2009). A proteína TF aparentemente age semelhante a 6K, sendo importante para a ligação e dispersão viral (SNYDER et al., 2013). As proteínas não estruturais nsP1-nsP4 são primariamente relacionadas com a replicação do vírus, carregando funções adicionais durante a infecção, assim como em outros alphavírus (SOLIGNAT et al., 2009; LUM, NG, 2015). É importante salientar que essas proteínas assim como E3 e 6K não estão presentes nas versões finais do vírus, sendo realmente mais presentes as glicoproteínas do envelope E1 e E2. Anticorpos anti-CHIKV direcionados diretamente as proteínas do envelope *in vitro*, mostraram neutralização ao vírus, sugerindo que essas proteínas podem ser importantes alvos antigênicos para a resposta imunológica naturalmente adquirida ou induzida por vacinas (FONG et al., 2014; WEGER-LUCARELLI et al., 2015; SMITH et al., 2015).

#### **1.4 Fisiopatologia e achados imunológicos**

A patogênese exata da chikungunya (CHIK) ainda não é entendida completamente. O período de incubação gira em torno de 2 a 10 dias seguidos pela doença em si que pode ser dividida em três fases, aguda, pós aguda e crônica. A fase aguda da doença acontece durante as duas semanas do início dos sintomas. Alguns pacientes evoluem com persistência das dores articulares após a fase aguda, caracterizando o início da fase subaguda, com duração

de 3 meses. Quando a duração dos sintomas persiste por mais de 3 meses atinge a fase crônica (BRASIL, 2017). A poliartralgia, sintoma mais relatado entre os doentes atinge cerca de 87-98% dos casos na fase aguda (THIBERVILLE et al., 2013a, 2013b). Quando e se a doença persistir e adentrar na fase crônica, o quadro de artralgia que normalmente acomete juntas musculares múltiplas pode perdurar por vários meses ou até mesmo anos (MORO et al., 2012; SCHILTE et al., 2013).

Seguido da picada pelo mosquito, o CHIKV é introduzido na pele humana e na corrente sanguínea, causando alta viremia ( $10^{10}$  partículas virais por mililitro de sangue). O vírus então se replica nos fibroblastos da pele e macrófagos da derme e segue para rotas linfoides, alcançando linfonodos, baço e fígado na fase aguda, e posteriormente músculos, células satélites e juntas musculares na fase crônica (COUDERC et al., 2008; ROSENHOFF et al., 2016). Também há relatos de degradação de cartilagem e perda óssea. Em humanos, foram verificados osteoblastos infectados, metabólitos de cartilagem na urina e em outros fluidos corporais, e pacientes na fase crônica apresentando menores níveis do hormônio do crescimento (facilitador do reparo de cartilagens). Esses fatores são indicativos da existência de alteração de tecidos conectivos e dano às cartilagens e ossos (LOKIREDDY, VEMULA, VADE, 2008; CHOW et al., 2011; CHEN et al., 2015).

A resposta inflamatória é definida pelo acúmulo de mediadores inflamatórios e a infiltração das juntas e dos tecidos adjacentes pelas células do sistema imune. O motivo da persistência dos sintomas crônicos ainda não é claro. As hipóteses para tal razão giram em torno da persistência do vírus e de seus ácidos nucleicos; persistente replicação viral; falta de resolução imunológica ou ativação imune persistente (similar a doenças autoimunes) em alguns indivíduos (BURT et al., 2017). Em casos mais severos o vírus atingir o sistema nervoso central (COUDERC et al., 2008).

A evolução da chikungunya para suas manifestações crônicas é variável. Em muitos pacientes o quadro de artrite/mialgia se inicia logo no início da doença e é auto limitante. Já outros apresentam artralgia persistente. Em vários estudos, 25% a 62% dos pacientes tiveram sintomas articulares 18 meses após o início da infecção. Mesmo após 36 meses de acompanhamento, a prevalência da artralgia se manteve alta em 60% (PINTO JÚNIOR et al., 2015; GUERBOIS et al., 2015; DERRINGTON et al., 2016; HE et al., 2017). Os riscos sugeridos para progressão em longo prazo dos sintomas são: sintomas severos na fase aguda,

sexo feminino, idade maior que 45 anos, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia e doença reumatológica prévia (GÉRARDIN et al., 2013; YASEEN et al., 2014).

O CHIKV não é considerado neurotrópico verdadeiramente, ou seja, capaz de infectar tecidos nervosos e replicar nos neurônios, porém manifestações neurológicas já vêm sendo documentadas desde os primeiros surtos da doença em 1960 (THIRUVENGADAM, KALYANASUNDARAM, RAJGOPAL, 1965; MAZAUD et al., 1971). Devido ao crescente número de casos desse aspecto patológico (meningite, encefalite, convulsões febris, síndrome Guillain Barré e paralisia flácida aguda) durante a reemergência do vírus no oceano Índico, em 2005, associados ao arbovírus, o tropismo para o sistema nervoso foi mais bem descrito (ARPINO, CURATOLO, REZZA, 2009; MEHTA et al., 2018). Em pacientes que apresentaram doença neurológica, o vírus foi frequentemente encontrado no líquido cerebrospinal utilizando o teste reação em cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR), no entanto, em algumas autopsias cerebrais realizadas, nenhum antígeno para o vírus foi encontrado (GANESAN et al., 2008). Assim, não há conhecimento sobre quais são as células neurológicas alvos do vírus. Porém, estudos *in vitro* utilizando células humanas foram capazes de mostrar a presença do vírus nas células do neuroblastoma e células da glia (artrócitos e micróglia). A apoptose observada nessas células sugere uma direta implicação da infecção viral na patogenia neural da doença (SOLIGNAT et al., 2009; ABERE et al., 2012; DHANWANI et al., 2012; WIKAN et al., 2012; ABRAHAM et al., 2013, 2017).

Por consequência do sistema nervoso, os olhos também podem ser afetados. Doença óptica relacionada ao CHIKV inicialmente é manifestada como dor retro-orbital e conjuntivite e posteriormente como uveíte, retinite ou neurites ópticas (MAHENDRADAS, AVADHANI, SHETTY, 2013; LIN et al., 2018; SALCEANU et al., 2018; ULLOA-PADILLHA et al., 2018). A presença de RNA viral no fluido ocular já foi reportada. Na verificação laboratorial pré-transplante de doadores, partículas e RNA virais foram encontrados no tecido ocular de quatro pacientes. Devido a essas circunstâncias a possível transmissão do vírus por transplante ocular precisa ser levada em consideração (MAHENDRADAS et al., 2010; BABU, MURTHY, 2012; COUDERC et al., 2012).

A vasta seleção por órgãos secundários pelo vírus pode explicar as manifestações raras da doença, que são definidas como “atípicas” (todas que não sejam: febre, artralgia e erupções cutâneas) são elas: renais, respiratórias, hepáticas, cardíacas e neurais (RAJAPAKSE et al.,



2010; HUA, COMBE, 2017; MERCADO et al., 2018). Experimentos executados *in vitro* e *in vivo* já mostraram presença do vírus nos rins e nos pulmões (DAVIS et al., 1971; SOURISSEAU et al., 2007; WIKAN et al., 2012, PAL et al., 2014). O vírus também foi encontrado em fluidos corporais, como por exemplo, urina e saliva. Na saliva, o CHIKV provavelmente é originado devido a sangramentos orais, já a urina ainda não se sabe se é por consequência do metabolismo de rins infectados (GARDNER et al., 2015; MUSSO et al., 2016; NIEDRIG et al., 2018).

O CHIKV é altamente citopático para células humanas. Essas células, após a infecção, rapidamente entram no processo de apoptose (SOURISSEAU et al., 2007). Estudos mostram que a infecção pelo vírus causa uma morte celular extensa e a liberação de altos níveis de novos vírus (LINN et al., 1996; KREJBICH-TROTOT et al., 2011). O processo apoptótico parece estar intimamente relacionado com uma eficiente replicação e propagação viral. A inibição da apoptose induzida por inibidores de caspases, mostrou diminuir a contagem viral (SCHILTE et al., 2010; JUDITH et al., 2013). A principal célula alvo do vírus durante a fase aguda são os monócitos e na fase crônica macrófagos e linfócitos (HER et al., 2010). Porém, diversos estudos *in vitro* demonstraram que o CHIKV é capaz de infectar também células dendríticas, fibroblastos sinoviais, miócitos e osteoblastos (BURT et al., 2017).

Durante a infecção, o CHIKV, assim como outros Flavivírus, induz fortemente a produção de interferons do tipo 1 (IFN-1, IFNalfa e IFNbeta) (FEOS et al., 2016). Porém, não necessariamente a exacerbação desses compostos está relacionada com o aumento das manifestações clínicas. A replicação viral também é acompanhada pelo aumento da produção de citocinas inflamatórias, tais quais: IL-6, CCL2, CXCL10, CXCL9, IL1-Beta e fator de necrose tumoral alfa (TNFAlfa) (CHOW et al., 2011; KELVIN et al., 2011; POO et al., 2014; REDDY et al., 2014; VENUGOPALAN et al., 2014; BROECKEL et al., 2015; MICHLMAYR et al., 2018). É importante salientar que IL-6, TNFAlfa e IL1Beta são citocinas pirogênicas relacionadas com a produção da febre e estão implicadas na destruição tecidual e na permanência da artralgia. A IL-6, juntamente com a IL1-Beta e as RANTES são marcadoras de um mal prognóstico (NG et al., 2009; HOARAU et al., 2010; CHOW et al., 2011).

Macrófagos/monócitos tem papel principal na patogênese da doença. Produzem mediadores inflamatórios e são sítios de replicação tanto na fase aguda como crônica. Células

natural killers (NK) também mostraram relação no processo inflamatório, visto sua ação na fase aguda da doença e permanência no tecido sinovial (HOARAU et al., 2010; PRUETZ et al., 2010). Além disso, também há uma resposta humoral robusta durante a infecção, o que leva a produção de anticorpos anti-CHIKV IgM e IgG (LUM, NG, 2015).

Durante a cronicidade da doença a IL-6 mostrou-se maior em pacientes com artralgia persistente do que aqueles que mostraram recuperação. Essa interleucina está relacionada com a inflamação articular e com a produção de enzimas que destroem cartilagem (DUPUIS-MAGUIRAGA et al., 2012). A severidade da doença está relacionada principalmente com o aumento de IL-6 e IL-1-Beta. Em um estudo recente essas interleucinas em conjunto com: IL-1-RA, IL-8, MIP-1a, MIP-1b e MCP-1, diminuíram para níveis normais após a resolução da doença, enfatizando sua relação específica para pacientes que desenvolvem a artrite crônica (CHOW et al., 2011). Também em pacientes crônicos foi encontrado maiores níveis de IL-12, interleucina responsável pela mediação das células T helper 1, que agem mobilizando e ativando macrófagos e células NK, aumentando sua atividade citotóxica (CHAAITANYA et al., 2011; SPADARO et al., 2011), o que pode estar relacionado com os achados histológicos anormais em pacientes com cronicidade da doença. Onde há evidência de: ativa replicação de macrófagos, infiltração de células NK e TCD4+, presença de extensa apoptose, metaloproteinase-2 (envolvida na remodelação tecidual), CCL2 e IL-8 (componentes quimioatrativos para monócitos e neutrófilos) e IL-6 (como já descrita, está envolvida amplamente com o processo inflamatório).

Achados relacionados à autoimunidade também foram apresentados para a cronicidade da doença. Em estudos utilizando primatas e ratos, RNA e proteínas virais foram encontrados no tecido muscular esquelético vários meses após da infecção. No modelo de rato, a agressividade da doença foi relacionada com a persistência e replicação do RNA viral (POO et al., 2014; MCCARTHY, MORRISON, 2016). Porém, uma análise feita com 33 pacientes 22 meses após infecção não mostrou sinais de RNA ou proteínas virais presentes no fluido sinovial, sugerindo que a persistência do RNA viral pode não ser necessária para a persistência da artralgia. Autores sugerem que auto antígenos ou linfócitos auto reativos podem estar presentes no tecido sinovial e/ou muscular, contribuindo com o quadro patológico persistente (CHANG et al., 2018).

## 1.5 Chikungunya e gestação

Casos de transmissão vertical de mães para bebês já foram documentados. Nessa via de infecção o vírus é inoculado diretamente na corrente sanguínea fetal, ultrapassando a usual rota pela epiderme em direção ao sistema linfático, posteriormente alcançando a circulação sistêmica e infectando os órgãos, onde a replicação viral é continuada (GÉRARDIN et al., 2008; EVANS-GILBERT, 2017). Em adição, fatores como: carga viral materna, tropismo viral para órgãos específicos e os fatores neonatais associados podem contribuir com a severidade da doença (PASSI, KHAN, CHITNIS, 2008). O parto cesáreo pareceu não aumentar as chances de infecção do CHIKV para o feto, mas também não mostrou sucesso para evitar a infecção, o que reforça a evidência de que a transmissão pode ocorrer principalmente pela via transplacentária, mais do que a exposição sanguínea materna ao bebê no momento do parto (GÉRARDIN et al., 2008; TAKSANDE, VILHEKAR, 2015). Também é importante salientar a possibilidade de infecção assintomática durante a gravidez, o que demanda uma atenção ainda maior para avaliação do diagnóstico (VILLAMIL-GOMEZ et al., 2015).

Tanto mãe quando recém nascido podem apresentar manifestações clínicas variadas, dificultando o manejo clínico, seguido de um mal prognóstico, o que eventualmente podem acarretar desfechos fatais (GOPAKUMAR, RAMACHANDRAN, 2012; EVANS-GILBERT, 2017; OLIVEIRA et al., 2018). O momento em que a gestante se infecta e a carga viral estão relacionados com a severidade da doença no neonato. O quanto mais próximo do parto ocorre a infecção materna (apresentando alta virulência), maior será a possibilidade de acometimento de vários órgãos do recém nascido (ROBILLARD et al., 2006; RAMFUL et al., 2007). Porém, esse fato não invalida possíveis complicações severas em infecções que ocorreram no primeiro trimestre gestacional. Já houve casos documentados de infecções em um período menor que 16 semanas gestacionais que resultaram no óbito dos recém nascidos (TOURET et al., 2008).

Alguns casos já foram documentados na literatura com evolução para sobrevivência e óbito em mães e recém nascidos (GOPAKUMAR, RAMACHANDRAN, 2012; EVANS-GILBERT, 2017; OLIVEIRA et al., 2018). Em um dos casos uma gestante com 35 semanas gestacionais apresentou poliartralgia intensa, náuseas, cefaleia e dores abdominais dois dias antes do parto cesáreo de emergência. Os exames demonstraram sorologia negativa para o

vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) e sífilis. Nos dias seguintes do parto evoluiu para um quadro de: trombocitopenia, leucocitose, disseminação intravascular disseminada e doença renal aguda. A paciente evoluiu para óbito com quatro dias após a realização do parto. O teste molecular RT-PCR foi positivo para CHIKV e testes de cultura celular para dengue foram negativos (EVANS-GILBERT, 2017). Usualmente recém-nascidos sintomáticos desenvolvem um amplo espectro de sinais clínicos entre os dias 3 e 7 de vida, que incluem: febre, artralgia, irritabilidade, baixo apetite, erupções cutâneas e de forma mais rara, meningoencefalites e atrasos de desenvolvimento neurológicos adaptativos (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2018). Porém, manifestações variáveis e mais severas já foram descritas e podem desencadear o óbito do neonato em sua primeira semana de vida, são elas: síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, taquipneia transitória do recém nascido, sepse, cianose, apneia, letargia, distensão abdominal, anasarca, anúria, icterícia, hipossaturação, bradicardia, anomalias cardíacas e renais, hemorragia pulmonar e convulsões (EVANS-GILBERT, 2017; OLIVEIRA et al., 2018). Utilizando RT-PCR, o RNA viral já foi encontrado no líquido amniótico, placenta e cérebro de neonatos. E por testes sorológicos, a imunoglobulina IgM foi encontrada no líquido cerebrospinal em fetos autopsiados (TOURET et al., 2006).

No contexto atual, o mecanismo hipotético de transmissão vertical da doença ainda não é totalmente entendido. Existe a provável passagem do vírus presente na corrente sanguínea da mãe para dentro da placenta ou a replicação em tecidos fetais não derivados dos tecidos maternos. É inegável a necessidade de mais estudos sobre o assunto, para definir o mecanismo e os potenciais riscos da transmissão vertical do vírus chikungunya (COUDERC et al., 2008; PLATT et al., 2018).

## **1.6 Manifestações clínicas**

Em contraste com a dengue, que pode causar uma infecção assintomática na maior parte dos casos, a maioria dos indivíduos com CHIKV são sintomáticos (mais de 85%), sendo assim a soroconversão assintomática dada como rara (menos de 15%) (KHOURY, CAMILO, 2016). A doença tem um período de incubação com intervalo de 1 a 12 dias (sendo o mais comum de 3 a 7 dias) (STAPLES, BREIMAN, POWERS, 2009).

Seguida pelo período de incubação, a fase aguda é caracterizada por três sinais clássicos: febre alta repentina, erupções cutâneas e dor nas juntas (ALI OU ALLA, COMBE, 2011). Quando a febre está presente, usualmente a temperatura corporal excede os 39 graus célsius (REZZA et al., 2007). Tipicamente, o envolvimento da pele é representado por erupções maculo-papulares que envolvem o tronco e as extremidades e em menor frequência as palmas das mãos, sola dos pés, rosto e nariz (ALI OU ALLA, COMBE, 2011). Outros achados dermatológicos incluem púrpura e melanoníquia (De LAMBALLERIE et al., 2008). As erupções dérmicas normalmente cessam em quatro dias sem deixar sequelas. Manifestações reumatológicas, principalmente poliartralgia e mialgia, são os sintomas mais característicos da doença, que acometem 90% dos infectados. A dor articular normalmente é simétrica, afetando tanto membros superiores quanto inferiores. A articulação do joelho é a mais afetada, mas punhos, cotovelos, tornozelos e dedos também são frequentemente afetados. Outros sintomas inespecíficos incluem: cefaleia, fadiga, manifestações gastrointestinais (náusea, diarreia, vômito e dor abdominal), envolvimento ocular (conjuntivite, uveíte, iridocilite, etc.) e linfadenopatias (WEAVER, LECUIT, 2015; KHOURY, CAMILO, 2016). Os sintomas agudos normalmente apresentam remissão em alguns dias a algumas semanas, porém apesar de grande parte das infecções agudas apresentarem boa resolução, casos severos já foram descritos, especialmente em indivíduos idosos com doenças pré-existentes (cardiovascular, neurológicas e respiratórias) (ECONOMOPOULOU et al., 2009).

Seguida da fase aguda, a infecção pelo CHIKV pode progredir para um segundo estado de manifestações reumatológicas, que duram de semanas até vários anos. Os sintomas articulares que representam o início da fase aguda são interrompidos ou podem retornar tempos depois caracterizando a cronicidade da infecção (WAYMOUTH, ZOUTMAN, TOWHEED, 2013). A dor articular prolongada pode ser expressa de duas formas: dor contínua ou ataques intermitentes, ambos migratórios e não migratórios (GÉRARDIN et al., 2013). Os sintomas reumatológicos crônicos incluem: poliartralgia, poliartrites, enrijecimento muscular diurno, edema e vermelhidão nas juntas. Esses sintomas normalmente causam dores severas e estão associados à desabilidade funcional (DE ANDRADE et al., 2010; MARIMOUTOU et al., 2015). As áreas mais comuns afetadas são: mãos, joelhos, punhos, tornozelos e ombros, em ambas as articulações, pequenas e largas (BORGHERINI et al., 2008; MATHEW et al., 2011; KULARATNE et al., 2012; BOUQUILLARD et al., 2014;

JAVELLE et al., 2014). Em adição ao envolvimento das juntas, tenossinovite e dores axilares também estão presentes (CHOPRA et al., 2008). A prevalência das manifestações articulares crônicas é altamente variada, visto que a depender do estudo, artrite e/ou artralgia podem ser levadas em consideração, dessa forma, a persistência da dor articular no primeiro ano da doença acomete em média 50-80% dos pacientes (BOUQUILLARD et al., 2017; TANAY, 2017;). Uma metanálise recente mostrou que 32% dos casos de chikungunya mantiveram os sintomas articulares por mais de 18 meses (RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2016).

A persistência ou ressurgência de artralguas e/ou enrijecimento articular são os sintomas mais comuns, porém artrite crônica também está presente. Artrites simétricas e assimétricas já foram relacionadas com a infecção. Alguns casos se parecem com quadros de reumatismos inflamatórios, como, espondiloartrite periférica e artrite reumatoide, podendo até mesmo serem confundidos com tais doenças através dos critérios de diagnóstico atuais, apresentando também anticorpos auto reagentes e/ou erosões ósseas (BOUQUILLARD, COMBE, 2009).

As complicações de longa duração causam altos níveis de desabilidade aos pacientes e representam um imenso custo indireto econômico ao sistema de saúde. CHIKV foi responsável por 1.081.962 anos de vida perdidos não descontáveis no ano de 2005 (LABEAUD, BASHIR, KING, 2011). No contexto atual, os reais valores para tal custo são subestimados, visto a grande expansão e distribuição do vírus nas Américas, desde que esses dados foram estimados (VU, JUNGKIND, LABEAUD, 2017).

## 1.7 Diagnóstico

Testes de laboratório são necessários para o diagnóstico de casos suspeitos de CHIK. A CHIK pode ser confundida, nos diversos estágios da doença, com outras infecções por arbovírus, como dengue e Zika. As consequências clínicas desses três vírus são diferentes, dessa forma um diagnóstico específico é muito importante (HASSING et al., 2010. YIUWINK et al., 2015). Várias técnicas para diagnóstico do CHIKV estão sendo desenvolvidas para identificação da infecção em ambos os estágios da doença. Mesmo que testes de amplificação de nucleotídeos ou detecção de antígenos só possam ser utilizados durante a fase virêmica da doença, testes sorológicos são necessários para se identificar infecções passadas ou para determinar o estado atual do paciente. Apesar das muitas técnicas

já descritas, pesquisas contínuas estão sendo realizadas para aprimorar o diagnóstico do CHIKV (SAM et al., 2015).

O diagnóstico para a infecção por CHIKV pode ser confirmado por meio da detecção de RNA viral ou por detecção sorológica de imunoglobulinas específicas para o vírus, IgG e IgM (HUA, COMBE, 2017). Na fase aguda, a viremia pode persistir até os dias 5-7 (SILVA, DERMODY, 2017), e o RNA viral pode ser detectado por RT-PCR de forma confiável até o sétimo dia (EDWARDS et al., 2017), porém é recomendado que a identificação do RNA e isolamento viral das amostras sorológicas para propósito de diagnóstico seja feita até o quinto dia, devido a chance de resultados falsos-negativos aumentarem de acordo com a diminuição da carga viral (JOHNSON et al., 2016). A produção de IgM e IgG, começam no segundo dia e no quarto dia, respectivamente (PRINCE, et al., 2015; JAIN et al., 2018). Esses anticorpos são altamente sensíveis, mas a especificidade não é alta devido ao cruzamento com outras arboviroses (CAVIRINI et al., 2009). Títulos estáveis de IgM podem ser vistos no soro do sexto dia até 4 meses depois, passível de detecção na maioria dos casos até seis meses, podendo estar relacionados à atividade da doença (SCHILTE et al., 2013). Enquanto que os níveis de IgG podem estar presentes por anos, agindo como um bom marcador para infecção passada e proteção imunológica e como ferramenta epidemiológica para determinar a soro prevalência de uma população (CHUA, et al., 2017).

O diagnóstico molecular para a detecção do vírus gira em torno de métodos PCR, em particular os RT-PCRs que agem amplificando fragmentos do nsP1, nsP2, nsP3, nsP4, E1 ou outras regiões do genoma do vírus (PASTORINO et al., 2005; CARLETTI et al., 2007; EDWARDS et al., 2007; LANCIOTTI et al., 2007; LAURENT et al., 2007; PARIDA et al., 2007; PANNING et al., 2009). Em adição as sondas, SYBR Green é utilizado para quantificação em tempo real dos produtos amplificados do PCR (HO et al., 2010; UMMUL HANIAH et al., 2010). Há também a amplificação isotérmica mediada por loop (LAMP) que representa uma opção de menor custo, porém com uma menor sensibilidade ao RT-PCR (PARIDA et al., 2007; REDDY et al. 2012). Recentemente, como uma alternativa mais avançada para o campo, um dispositivo de microfluidos que integra amplificação multiplex e hibridação de DNA foi desenvolvido para a detecção simultânea de 26 globalmente relevantes patógenos tropicais, como CHIKV, dengue e outros arbovírus (TAN et al., 2014).

A maioria dos testes sorológicos são baseados na identificação de IgM e IgG pelo método de absorvância imunoenzimático (ELISA). Além do antígeno inativo também já foram usados proteínas estruturais recombinantes, como a do capsídeo (c), E1 e E2 (KOWALZIK et al., 2008; CHUA et al., 2014). Antígenos contra um epítipo linear de células B em um terminal de E2 (chamado de E2EP3) são detectáveis tanto na fase aguda quanto na fase convalescente da infecção por CHIKV, tornando o ELISA utilizando E2EP3 um método muito útil para o diagnóstico (KAM et al., 2012 a, b). Outras técnicas sorológicas estudadas são a imunofluorescência indireta e o imunoblot. A primeira baseada na cepa LR2006-OPY1, e a segunda baseada em proteínas de CHIKV expressas em bactérias.

Durante uma epidemia o critério de escolha para qual técnica de diagnóstico depende da viabilidade laboratorial, o financiamento e o tamanho do surto. Um teste de diagnóstico rápido, pronto para uso, de baixo custo e com padrão ouro que apresente alta sensibilidade e especificidade para CHIKV ainda não foi criado, o que seria muito útil principalmente em localidades com baixo financiamento e/ou países em desenvolvimento (BANDEIRA et al., 2016).

## **1.8 Ciclo de transmissão e vetores**

Em termos de infecção por patógenos, a transmissão viral pelos vetores *Aedes* é um processo complexo e dependente de variáveis intrínsecas ao mosquito, como a composição salivar, sobrevivência do inseto e a replicação viral, e de fatores extrínsecos que incluem condições climáticas, mudanças na vegetação, acessibilidade a hospedeiros vertebrados e a competição com outros vetores (COFFEY, FAILLOUX, WEAVER, 2014). Os arbovirus precisam frequentemente ou ocasionalmente de transmissão horizontal entre hospedeiros e vetores, para que sejam mantidos níveis suficientes de viremia sanguínea, possibilitando a infecção em uma dada população (GUBLER, 2002).

O ciclo de transmissão do chikungunya é caracterizado por uma periodicidade de 3 a 4 anos. Esses ciclos que definem a circulação do vírus na população são provavelmente relacionados em parte ao estado imunológico dos seres infectados e o percentual da população que está susceptível a doença. Durante este período a grande maioria dos seres susceptíveis a infecção podem ser expostos ao vírus e, portanto, tornam-se protegidos imunologicamente. A



renovação natural por nascimentos e migração aumenta a proporção de seres não imunizados (DIALLO et al. 1999).

A transmissão do CHIKV ocorre principalmente pela picada de mosquitos fêmea infectados. O mosquito adquire o vírus de um hospedeiro infectado através do repasto sanguíneo, seguido por um período de incubação extrínseco e transmissão para outro vertebrado através de uma nova alimentação de sangue (SOLIGNAT et al., 2009; THIBERVILLE et al., 2013). Os ciclos de transmissão podem ser definidos em: ciclo urbano e ciclo silvestre.

O ciclo urbano é realizado primordialmente pela picada do *Ae aegypti* e do *Ae albopictus*, sendo possível pela existência de um viremia suficientemente alta para que haja o desenvolvimento das infecções (GO et al., 2014). O ciclo pode ter início devido aos vetores silvestres de transição, como o *Ae furcifer* (DIALLO et al., 2012). Até o momento, no ciclo urbano e semiurbano o hospedeiro vertebrado mais expressivo é exclusivamente o humano, visto a ausência de anticorpos anti-chinkungunya em animais domésticos e de fazenda, como: gatos, cachorros, gado, carneiros, cavalos, porcos e galinhas (MCCRAE et al., 1971; GUILHERME et al., 1996; VOUREC' et al., 2014).

O ciclo silvestre foi descrito primordialmente na África e envolve um amplo espectro de mosquitos, como: *Ae aegypti*, *Ae africanus*, *Ae luteocephalus*, *Ae furcifer* e *Ae taylori* (WEINBREN, HADDOW, WILLIAMS, 1958; MCINTOSH et al., 1964; JUPP et al., 1981; JUPP, MCINTOSH, 1990; DIALLO et al., 1999). Além desses, foi descoberto que vários outros mosquitos podem estar infectados pelo CHIKV na África, por exemplo: *Culex* spp., *Anopheles* spp., e *Mansonia* spp. Mesmo assim, suas competências como vetores ainda não foram demonstradas (DIALLO et al., 2018). É tido que o vírus é mantido no ambiente devido à presença de primatas não humanos, roedores, répteis, morcegos e mosquitos arbóreos infectados. Esse ciclo de transmissão provavelmente ocorre fora do continente Africano, porém pouco se é conhecido pela comunidade científica (TOWNSON, NATHAN, 2008). A alta mutabilidade do vírus sugere a adaptação para outros hospedeiros vertebrados em áreas recém amplamente infectadas, introduzindo assim um risco potencial para o início de um ciclo silvestre nas Américas (LOURENCO-DE-OLIVEIRA, FAILLOUX, 2017).

## 1.9 Transmissão vertical

Transmissão vertical do CHIKV já foi demonstrada em humanos (PAQUET et al., 2005; LEDRANS et al., 2009; GOPAKUMAR, RAMACHANDRAN, 2012; PIMENTEL, SKEWESRAMM, MOYA, 2014; VILLAMIL-GOMEZ et al., 2015, EVANS-GILBERT, 2017; OLIVEIRA et al., 2018 ). Uma metanálise recente comparou diferentes coortes a fim de avaliar essa possível rota de transmissão. Com um total de 1331 participantes o risco geral de transmissão vertical foi de 15,5%, apresentando risco para doença sintomática neonatal por infecção materna de 50% no intraparto e 0% no anteparto/periparto (CONTOPOULOS-IOANNIDIS et al., 2018). Enquanto outros estudos isolados demonstram uma taxa de transmissão ainda mais expressiva variando entre 47-50% (GÉRARDIN et., 2008; EVANS-GILBERT, 2017). O impacto da infecção intrauterina em fetos e neonatos ainda não é claramente compreendido. Um estudo realizado com uma gestante infectada durante a gravidez de gêmeos deu a luz a uma criança saudável, já a outra nasceu severamente doente devido à infecção congênita (GÉRARDIN et al., 2008). Transmissão vertical por consequência de infecção materna já foi demonstrada nos três trimestres gestacionais, ressaltando que há maior probabilidade de aborto quando há infecção acontece no primeiro trimestre gestacional e resoluções mais graves a mãe e ao recém nascido no terceiro trimestre gestacional, devido a alta viremia durante ou próxima ao momento do parto (SIMON, TOLOU, JEANDEL, 2006; SENANAYAKE et al., 2009).

De forma interessante, CHIKV viáveis foram isolados no sêmem e na urina de um indivíduo no período de 30 dias após a infecção (BANDEIRA et al., 2016), e um estudo mostrou a presença do vírus na saliva (GARNDER et al., 2015). Essas evidências agregam uma possibilidade de transmissão sexual do CHIKV em humanos que ainda precisa ser elucidada (BANDEIRA et al., 2016).

Mosquitos são os mais conhecidos vetores de doenças humanas e representam a grande maioria da transmissão do CHIKV em humanos pelo ciclo de transmissão urbano (mosquitos domésticos e humanos), como também para a manutenção do vírus durante períodos interepidêmicos via ciclo silvestre (mosquitos e animais selvagens) (HUA, COMBE, 2017). Os dois vetores considerados mais competentes para a transmissão do CHIKV são o *Ae aegypti* e o *Ae albopictus*, porém o vírus já foi isolado em outros mosquitos (YAMANISHI et al., 1980; TILSTON et al., 2009; VIENNET et al., 2013). O gênero *Aedes*

comporta mais de 950 espécies. A relevância na transmissão de ambos está relacionada à capacidade de adaptação para a vida urbana e a alta suscetibilidade à arbovirus emergentes (CARRINGTON, SIMMONS, 2014).

*Ae aegypti* foi inicialmente descrito por Linnaeus (1762), sendo originado em florestas africanas. Essa espécie pode ser dividida em duas subespécies: *Ae aegypti formosus*, mosquito escuro e silvestre, que habita áreas africanas e é predominantemente zoofílico e *Ae aegypti aegypti*, um mosquito predominantemente doméstico que prefere habitats artificiais, e é amplamente difundido em áreas tropicais e subtropicais, mas não toleram temperaturas frias (BROWN et al., 2011; COFFEY, FAILLOUX, WEAVER, 2014). Essa variação de mosquito está presente em alguns países asiáticos, na Austrália, África e nas Américas. Mais especificamente, sudeste dos Estados Unidos, América central, e países sul-americanos, com maior destaque o Brasil (KRAEMER, 2015).

*Ae albopictus* foram inicialmente descritos por Skuse (1894) na Calcutta, Índia. É originário de florestas Asiáticas, e vem sendo descrito em diversos países Europeus e alguns Asiáticos, havendo baixa expressão na África (COFFEY, FAILLOUX, WEAVER, 2014). Essa espécie é amplamente distribuída no sudeste dos Estados Unidos e no sudeste Brasileiro. Até então, o *Ae albopictus* não estava envolvido na transmissão de CHIKV até a epidemia das Ilhas do Oceano Índico em 2005-2006, onde uma mutação pontual ocorreu na membrana externa de E1, glicoproteína do CHIKV, causando uma mudança de aminoácidos com uma substituição de alanina para valina na posição 226 (TSETSARKIN et al., 2007). Essa variância genotípica levou a mudanças genéticas específicas ao *Ae albopictus*, aumentando a replicação do vírus no mosquito, favorecendo sua capacidade transmissiva, beneficiando a taxa de infecção do vírus no intestino do mosquito e disseminação para as glândulas salivares, o que o transformou em um vetor também altamente competente (VAZEILLE et al., 2007). Essa nova adaptação pode explicar a transmissão do vírus para novas áreas onde o *Ae aegypti* não está presente. *Ae albopictus* são altamente invasivos e por esses motivos tiveram sucesso na propagação do CHIKV em populações que vivem em climas temperados, como a Europeia, Asiática e Americana (GRANTZ, 2004; MEDLOCK et al., 2006; SCHAFFNER et al., 2013).

Esses vetores são adaptados a se alimentarem nos interiores das residências e durante o dia em áreas urbanas. Procuram água parada para se reproduzir, como poças e containers

(RODRÍGUEZ-MORALES et al., 2015). Suas larvas também podem ser encontradas em containers artificiais onde outros microrganismos também podem estar presentes. Conseqüentemente, essas espécies de mosquitos podem armazenar muitos microrganismos, que afetam as condições fisiológicas do mosquito, ajudando na digestão, nutrição e reprodução (GAIO et al., 2011). *Ae aegypti* e o *Ae albopictus* podem dividir o mesmo habitat para suas larvas, utilizando água natural ou artificial para por seus ovos individualmente na superfície da água. Depois que os ovos chocam, existem quatro estados larvais e uma metamorfose em pupa, ambos aquáticos. Após dois dias do ciclo da pupa, há uma ruptura e o mosquito adulto está completamente desenvolvido (BIDLINGMAYER, 1974).

### 1.10 Epidemiologia Mundial

A descrição mais antiga da chikungunya ocorreu em um surto de febre dengue-símile em 1952-1953, no Planalto de Makonde, província ao sul de Tanganyaki (presente Tanzânia), mas a doença pode ser muito mais antiga. O espectro de ataque pela infecção foi bastante alto, afetando todo agregado familiar. Nesse período de dois anos é estimado que 60-80% dessa população tenha demonstrado os sintomas: febre, erupções cutâneas e artralgia (ROBINSON, 1955).

Entre os anos 1960 e 1990, infecções por CHIKV de baixa escala em humanos representaram pequenos surtos em países pertencentes ao sul e ao centro Africano, que incluem Senegal, Guiné e Nigéria. Os surtos ocorreram em períodos após grandes chuvas e foram associados ao aumento da densidade de mosquitos arbóreos, responsáveis pelo ciclo de transmissão na região. Em contraste, os surtos da infecção na Ásia ocorreram em grandes cidades, tendo como vetor primário o *Ae aegypti* (POWERS, LOGUE, 2007).

Em 2004 uma grande epidemia de CHIKV ocorreu, passando pela costa do Quênia (500 mil casos), e afetando: ilhas do Oceano Índico (em especial a Ilha da Reunião, atingindo em média 34% da população, que totalizam 266 mil casos (ROBINSON, 1955), Índia (1,4 milhões de casos), sudeste asiático (Malásia, Singapura, Tailândia) e China (KARIUKI et al., 2008). Apesar de infecções por viajantes que retornaram a Europa já terem sido relatadas anteriormente, transmissão autóctone do vírus foi observada pela primeira vez na Itália em 2007 e na França em 2009. Essa ampla expansão foi atribuída à mutação genética do vírus

que aprimorou e permitiu a transmissão pelo novo vetor *Ae albopictus* (REZZA et al., 2007; GRANDADAM et al., 2011).

Em 2013, os primeiros casos de transmissão local nas Américas foram observados na Ilha de São Martino (FISCHER, STAPLES, 2014), seguida rapidamente por casos no Caribe e na América Latina. No início de 2015, a infecção por CHIKV já tinha sido identificada em mais de 42 países e territórios no Caribe, América Central, América do sul e América do norte (transmissão local no estado da Florida), somando mais de três milhões de casos suspeitos, 25 mil casos confirmados em laboratório e 296 mortes atribuídas ao vírus. Mesmo assim, acredita-se que o real número de atingidos seja muito maior em virtude de diagnósticos incorretos e a falta de relatórios epidemiológicos (YACTOYO et al., 2016).

Apesar de febres com artralgias terem sido relatadas nas Américas nos anos 1700s, esses surtos foram atribuídos a dengue. Devido ao surgimento em 2013 da doença com confirmação pelas técnicas laboratoriais atuais, pesquisadores indagam se a infecção desse ano foi realmente a primeira nas Américas (HALSTEAD, 2015).

Mais de 70 epidemias por CHIKV ocorreram entre os anos 1959 e 2016. A partir de 2017 a chikungunya emergiu em todos os cinco continentes e continua a se espalhar de forma global (MASCARENHAS et al., 2018).

### **1.11 Epidemiologia da chikungunya no Brasil**

Os primeiros casos autóctones de CHIKV no Brasil foram confirmados em Oiapoque, estado do Amapá, em 2014. Sete dias depois, um surto causado por diferentes genótipos do vírus ocorreu em Feira de Santana Bahia (Rodrigues et al., 2016). Estimativas utilizando estudos soropidemiológicos após essa primeira onda na Bahia, indicam que para cada caso notificado outros 1,94 casos não foram notificados para o sistema de vigilância da saúde (CUNHA et al., 2017). Em outubro do mesmo ano, haviam 684 casos confirmados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2015). Mesmo assim, o motivo da incidência nesses municípios e o potencial para disseminação viral no país ainda não foi esclarecido (NUNES, et al. 2015, CUNHA, TRINTA, 2017; DONALISIO, FREITAS, ZUBEN, 2017).

Em 2016, foram registrados 271.824 casos prováveis de febre de chikungunya no país, com uma taxa de incidência de 133,0 casos/100 mil habitantes, representando a maior

epidemia no país até então. Esses casos prováveis estão distribuídos em 2.829 municípios; desses casos, 151.318 (55,7 %) foram confirmados. A análise da taxa de incidência de casos prováveis (número de casos/100 mil hab.), por regiões geográficas, demonstra que a região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência. Foram confirmados 196 óbitos de chikungunya. A mediana de idade dos óbitos foi de 62 anos, variando de 0 a 98 anos. Observou-se que a maior parte dos óbitos por chikungunya, confirmados até dezembro, ocorreram entre os meses de fevereiro e março, com 25 e 51 óbitos, respectivamente (BRASIL, 2016).

No estado do Ceará os primeiros casos de infecção por CHIKV ocorreram em uma família de três pessoas no ano de 2014 que haviam retornado de uma viagem à República Dominicana. No mesmo ano, um caso foi notificado no município de Aracoiaba e outro em Fortaleza. Nesse momento, a vigilância local lançou uma aviso para uma possível introdução do vírus no estado, em virtude do grande contingente de vetores e migração constante de indivíduos de áreas infectadas. Desde o primeiro caso até o ano de 2018, 245 mortes foram confirmadas no estado devido à infecção por CHIKV, representando um dos maiores índices de mortalidade no país (SIMIÃO et al., 2019).

No final de 2017, 40% dos municípios brasileiros já tinham casos confirmados da doença (CUNHA et al., 2017). Apesar desse número, a incidência da doença vem caindo. Com 184.694 casos prováveis em 2017 e 85.221 em 2018. Porém, houve mudanças na distribuição da infecção. No ano de 2018, a região sudeste apresentou a maior incidência de casos prováveis, representando 60% em relação ao total do país. Em 2018, até a semana epidemiológica (SE) 49, foram confirmados laboratorialmente 36 óbitos por chikungunya, e existem ainda 46 óbitos em investigação que podem ser confirmados ou descartados. No mesmo período de 2017, haviam sido confirmados 192 óbitos e existiam 36 óbitos em investigação (BRASIL, 2018).

No contexto atual, até a semana 26 (27/06/2020), foram registrados 48,316 casos prováveis de chikungunya no país (taxa de incidência de 23 casos por 100 mil habitantes). As regiões Nordeste e Sudeste apresentam as maiores taxas de incidência, 48,3 casos/100 mil habitantes e 21,1 casos/100 mil habitantes, respectivamente. O estado da Bahia concentra 45,6% dos casos prováveis de chikungunya do País e o Espírito Santo concentra 26,5%. Em

relação aos óbitos, foram confirmados casos por critério laboratorial, um total de 11 óbitos e permanecem em investigação 16 óbitos por chikungunya (BRASIL, 2020).

### **1.12 Tratamento e profilaxia da chikungunya**

No contexto atual, não existem terapias licenciadas para a infecção aguda por CHIKV. O tratamento consiste em cuidados suporte primários que incluem o uso de analgésicos (paracetamol/acetaminofeno), medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES, quando permitido), hidratação e descanso. A infecção por CHIKV pode nem sempre apresentar sintomas específicos podendo ser confundida com outra infecção ou até mesmo estar presente concomitantemente com outras arboviroses, como dengue e Zika. Dessa forma, o manejo clínico da doença na ausência de uma confirmação laboratorial é crucial (VOGELS et al., 2019). Por esse motivo, AINES, como a aspirina, devem ser administrados com cautela, visto o risco aumentado para sangramento em pacientes com dengue. Se o paciente estiver afebril nos últimos dois dias, não possuir os sinais da dengue severa e ainda relata dores articulares, aí sim, os AINES podem ser considerados (HUA, COMBE, 2017).

Com a persistência das dores articulares, glicocorticoides sistêmicos podem ser utilizados com dosagens dependentes do nível dos sintomas. Como a artrite crônica da chikungunya possui grandes similaridades com doenças reumatológicas já bem descritas, quando realiza-se o mesmo tratamento, os resultados tendem a serem razoáveis (KRUTIKOV, MANSON, 2016). Como não há conhecimento exato sobre a patologia da cronicidade da infecção, não existe um consenso para o seu tratamento. Em adição ao tratamento sintomático, várias terapias supressoras estão sendo desenvolvidas e testadas, como, por exemplo: ácido clórico, hidróxido clórico, sulfassalazina, metotrexato e agentes biológicos imunomodulatórios, que incluem: agentes anti-TNF, depleção de células B (rituximab) e inibidores da IL-6 (tocilizumab) (JAVELLE et al., 2015; SIMON et al., 2015; MARTÍ-CARVAJAL et al., 2017). Essas técnicas estão em atual desenvolvimento e apresentam resultados variáveis (VIYAJAN, SUKUMARAN, 2016; SHARMA, JAIN, 2018). O tratamento até então tem sido empírico, e nenhum estudo de alta qualidade, controlado e randomizado testou essas intervenções chikungunya crônica (MARTÍ-CARVAJAL et al., 2017).



Sobre drogas antivirais, vários compostos que interagem com fatores do vírus ou do hospedeiro para inibição da replicação viral estão sendo estudados, mas nenhuma dessas moléculas foi aplicada em ensaios clínicos (ABDELNABI, NEYTS, DELANG, 2015). Ribavirina, antiviral de amplo espectro, mostrou ser efetiva contra o CHIKV, porém mais estudos precisam ser realizados para que a droga seja utilizada na prática clínica (BURT et al., 2017; SILVA, DERMODY, 2017). O objetivo dessas drogas é reduzir a quantidade de vírus em pacientes infectados para que então haja uma atenuação dos sintomas e diminuição da transmissão do vírus (ABDELNABI, NEYTS, DELANG, 2017). Devido a severidade inicial de a doença estar relacionada com a maior frequência de complicações crônicas reumatológicas, administração de drogas antivirais na fase aguda podem diminuir as chances para o desenvolvimento de sintomas crônicos (HUA, COMBE, 2017).

No contexto da confecção de vacinas para a infecção, a primeira vacina inativa-formalina para CHIKV foi desenvolvida em 1970 e apresentou resultados favoráveis em 16 humanos (HARRISON et al., 1971). Ao longo dos anos, diversas modalidades de vacinas estão sendo avaliadas como estratégias de imunização. Entre os tipos estão: inativas (RUDD et al., 2015; DEZURE et al., 2016), vírus atenuado (EDELMAN et al., 2000; PLANTE et al., 2011; CHU et al., 2013; HALLENGARD et al., 2014; ROY et al., 2014; ROQUES et al., 2017), DNA viral (MALLILANKARAMAN et al., 2011; BAO et al., 2013; HALLENGARD et al., 2014; TRETYAKOVA et al., 2014; MUTHUMANI et al., 2016; ROQUES et al., 2017), subunidades virais (METZ et al., 2011, 2013; KHAN et al., 2012) e através de partículas virais obtidas por células de leveduras (SARASWAT et al., 2016), de insetos (METZ et al., 2013) e de mamíferos (AKAHATA et al., 2010; CHANG et al., 2014). O ensaio mais recente utilizou o vírus atenuado aplicando mudanças genômicas através de alterações nos códons virais. Fazendo isso, a capacidade de mutação do vírus é depreciada. A vacina foi testada em modelos de insetos e mamíferos obtendo atenuação significativa do vírus e forte diminuição dos sinais da doença (CARRAU et al., 2019). Vacinas elegíveis estão sendo testadas em ratos e primatas, algumas delas foram finalizadas e outras estão em fase 2 (EDELMAN et al., 2000; CHANG et al., 2014), mas atualmente nenhuma foi aprovada (CARRAU et al., 2019).

Até que um tratamento ou vacina sejam definidos, o controle do CHIKV vai depender em limitar o contato entre humanos e vetores. Se possível, pessoas infectadas devem restringir o contato com mosquitos para evitar possíveis transmissões. Proteção individual contra os



mosquitos é de extrema importância (calças e blusas longas, redes de proteção, repelentes, etc.). Além disso, atuar na redução das populações de *Ae albopictus* e o *Ae aegypti* (eliminar locais propensos para reprodução dos mosquitos) (KHOURY, CAMILO, 2016).

### **1.13 Vigilância epidemiológica da chikungunya**

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, um caso suspeito da infecção por CHIKV é notificado caso o paciente apresente início súbito de febre a cima de 38,5 graus célsius por até sete dias e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado regiões endêmicas ou epidêmicas em até duas semanas do início dos sintomas ou que apresente vínculo epidemiológico com um caso confirmado (BRASIL, 2014).

Caso confirmado para doença é todo caso suspeito de chikungunya confirmado laboratorialmente (sorologia IgM, isolamento viral, PCR). Em situação de epidemia de CHIKV em uma determinada área, o diagnóstico deve ocorrer somente por critério clínico-epidemiológico exceto para as formas atípicas e óbitos (BRASIL, 2014).

No caso de óbitos, todo óbito de caso suspeito ou confirmado de CHIKV, deverá ser investigado visando identificar as causas e propor intervenções que evitem novos óbitos. Esta investigação deve ser iniciada imediatamente após a ocorrência do óbito. Devem ser coletadas todas as informações do prontuário em todos os serviços de saúde nos quais o paciente foi atendido. Além das informações do prontuário, deve-se realizar investigação junto aos familiares, para preenchimento das informações do atendimento prestado ao paciente nos serviços de saúde, bem como do estado de saúde do indivíduo antes do adoecimento por CHIK. O objetivo da investigação é identificar possíveis causas associadas à organização dos serviços de saúde ou à gravidade da doença que levou ao óbito, assim como descartar outras doenças ou agravos (BRASIL, 2014).

Deve sem descartados todos os casos suspeitos de chikungunya que preenchem um ou mais dos critérios:

- a. diagnóstico laboratorial específico negativo (dois resultados negativos em amostras pareadas de IgM), desde que se comprove que as amostras tenham sido coletadas

oportunamente e transportadas adequadamente, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde;

- b. Possuir diagnóstico laboratorial de outra enfermidade;
- c. Seja um caso suspeito sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças (BRASIL, 2014).

Por ser uma doença de notificação compulsória imediata, todo caso suspeito deve ser comunicado em até 24 (vinte e quatro) horas do atendimento, ao Serviço de Vigilância Epidemiológica Municipal e a todas as esferas do SUS. O serviço de vigilância epidemiológica deverá informar imediatamente à equipe de controle vetorial local para a adoção das medidas necessárias ao combate do vetor. A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), através da ficha de notificação/investigação específica. O Sinan tem como objetivo apoiar o processo de investigação e subsidiar a análise das informações de vigilância epidemiológica das doenças de notificação compulsória por meio da coleta, transmissão e disseminação de dados gerados rotineiramente. Seu uso é regulamentado, desde 1998 em todo País, e a alimentação regular da base de dados nacional pelos municípios, estados e Distrito Federal é obrigatória (BRASIL, 2012).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde do Brasil é também responsável pelo gerenciamento do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), que objetiva reunir informações epidemiológicas referentes aos nascimentos em todo o território nacional. A Declaração de Nascido Vivo é o documento padrão de uso obrigatório em todo o território nacional, para a coleta dos dados sobre nascidos vivos e agrega informações sobre as características das mães, condições e características dos recém-nascidos e dos partos, bem como a realização de atenção pré-natal (BRASIL, 2011). Em avaliação prévia, o SINASC foi considerado com qualidade adequada, mostrando-se aceitável quanto à completude, representativo, oportuno, estável e capaz de atender ao objetivo de subsidiar o planejamento da assistência materno-infantil (OLIVEIRA et al., 2015; PEDRAZA, 2012).

O Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM), desenvolvido pelo Ministério da Saúde, em 1975, é produto da unificação de mais de quarenta modelos de instrumentos utilizados, ao longo dos anos, para coletar dados sobre mortalidade no país. Possui variáveis

que permitem, a partir da causa mortis atestada pelo médico, construir indicadores e processar análises epidemiológicas que contribuam para a eficiência da gestão em saúde. O documento básico e essencial à coleta de dados da mortalidade no Brasil é a declaração de óbito (DO) que, conseqüentemente, alimenta o SIM. No Brasil, uma pessoa só pode ser enterrada caso seus parentes tenham o registro da morte assinada por um médico. O Sistema de informações sobre mortalidade dispõe de um ambiente de compartilhamento de informações on-line com diversas utilidades e aplicações. O acesso a este ambiente é restrito a pessoas cadastradas, para garantir a confidencialidade dos dados pessoais dos envolvidos nos registros (BRASIL, 2011).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A chikungunya vem se apresentando como um grave problema de saúde para a população brasileira. Apresenta altos custos para o sistema de saúde pública e para a população (LABEAUD, BASHIR, KING, 2011). Seus sintomas crônicos podem perdurar por vários anos e ainda não se sabe corretamente a patogênese e quais as melhores estratégias para o tratamento da doença, gerando altos índices de inapetência e desabilidades funcionais (BRASIL, 2014; DE ANDRADE et al., 2010; MARIMOUTOU et al., 2015; TANABE et al., 2018).

O ano de 2016 marca o período de maior epidemia no Brasil, representada por um total de 151.318 casos confirmados e 196 óbitos. Os estudos sobre letalidade ainda são inconclusivos. Não se sabe se o óbito é atribuído a doença ou devido ao agravo de outra morbidade associada (CAVALCANTI et al., 2017). Inevitavelmente, a chikungunya tem sido responsável por um número expressivo de mortes no país ao longo dos últimos anos (BRASIL, 2016)

A transmissão vertical da doença já foi comprovada em gestantes. Independente do trimestre gestacional em que são infectadas existe a possibilidade de transmissão transplacentária para o feto. Gestantes, em geral, infectadas pelo vírus durante a gravidez apresentam risco de 15,5% para a transmissão vertical e recém-nascidos sintomáticos podem desenvolver um amplo espectro de sinais clínicos. No contexto atual, nenhum estudo brasileiro relacionou os dados epidemiológicos de mães infectadas por CHIKV durante a gestação e as possíveis complicações/letalidade dos bebês.

Nesse cenário, a vinculação dos dados do SINAN, SINASC e SIM permite uma avaliação das condições de nascimento e presença de malformações congênitas entre os nascidos de mães que apresentaram uma infecção sintomática de chikungunya durante a sua gestação. Desta forma, essa abordagem permite a condução de um estudo para avaliação de um grande contingente de gestantes que apresentaram infecção pelo vírus da chikungunya, a partir de dados secundários coletados rotineiramente no país, produzindo novas evidências sobre os riscos que a doença impõe para esse grupo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

- Descrever o perfil epidemiológico de gestantes que tiveram chikungunya e os possíveis desfechos desfavoráveis, incidência de prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações congênitas, entre os anos 2016 e 2018.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o perfil epidemiológico das gestantes confirmadas laboratorialmente com chikungunya;
- Caracterizar o perfil dos óbitos ocorridos em gestantes com confirmação laboratorial para chikungunya;
- Caracterizar o perfil dos óbitos fetais e neonatais cujas mães estavam infectadas por chikungunya durante a gestação;
- Estimar o risco de prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações congênitas em uma coorte de nascidos vivos cujas mães apresentaram infecção sintomática pelo vírus chikungunya durante a gestação;

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo composto por três análises: dos casos confirmados de chikungunya em gestantes no Brasil; dos casos de óbitos maternos de gestantes com confirmação por chikungunya e dos casos de óbitos fetais e neonatais cujas mães tiveram confirmação de chikungunya.

Adicionalmente, um estudo de coorte retrospectivo foi realizado dos casos de nascidos vivos cujas mães tiveram confirmação de chikungunya.

### **4.2 Local de estudo**

O estudo foi realizado no Brasil, maior país da América do sul, com área territorial estimada em 8.510.820,623 km<sup>2</sup> e dividida política e administrativamente em 26 estados e um distrito federal que somam 5570 municípios e cinco grandes regiões (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste). A população residente é estimada em 208.494.900 habitantes (IBGE, 2018) e se concentra predominantemente em áreas urbanas.

### **4.3 Delineamento do estudo e fontes de dados**

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo dos casos confirmados de chikungunya em gestantes no Brasil, com início de sintomas entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018, realizado a partir do SINAN; Óbitos maternos entre janeiro de 2016 e dezembro de 2018 e óbitos fetais e neonatais cujas mães tiveram confirmação por chikungunya, entre janeiro de 2016 e setembro de 2019, a partir do SIM.

Adicionalmente, um estudo de coorte retrospectivo foi realizado com dados secundários do SINAN e SINASC através de um *linkage* probabilístico no período de janeiro de 2016 a setembro de 2019.

O período de busca para os dados de mortes fetais/neonatais e nascidos vivos se estende até setembro de 2019 para possibilitar o reconhecimento de nascimentos referentes a mães que engravidaram em dezembro de 2018.

#### **4.4 Amostra do estudo e processo de preparação de dados**

Para o estudo descritivo, foram selecionadas as gestantes confirmadas laboratorialmente com chikungunya no país com início dos sintomas entre 2016 e 2018. As participantes do estudo foram descritas de acordo com características sócio demográficas, epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Assim como os dados de seus filhos (nascidos vivos, óbitos fetais e neonatais).

No estudo de coorte, foram utilizadas as gestantes que apresentaram resultados positivos para o diagnóstico específico de chikungunya, com início dos sintomas no período de janeiro de 2016 a dezembro 2018 para então seleção dos seus respectivos nascidos vivos por meio de um *linkage* probabilístico entre as bases de dados SINAN e SINASC.

#### **4.5 Definição de casos e grupo de comparação**

Foram definidas como casos aquelas gestantes que apresentaram resultados do exame específico para diagnóstico de chikungunya: sorologia por ELISA reagente (IgM positivo) e/ou isolamento viral e/ou PCR positivo pareadas com dados dos seus nascidos vivos. Foi utilizado um grupo de comparação composto por uma seleção aleatória e não linkada (sem diagnóstico de CHIKV) de nascidos vivos cujos partos ocorreram no mesmo período, 2016 a setembro de 2019, tendo o dobro de casos do grupo de estudo (N=6586). O grupo de comparação possui apenas variáveis relativas às condições de nascimento, dessa forma a comparação foi realizada estritamente a partir dos desfechos a seguir descritos.

Para a avaliação dos desfechos, foram utilizadas as seguintes definições: prematuridade para os nascimentos abaixo de 37 semanas de idade gestacional, Baixo Peso ao Nascer (BPN) para os nascidos vivos com peso inferior a 2.500 g, independentemente da idade gestacional e a frequência de malformações descrita de acordo com códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID).

#### 4.6 Redução dos bancos de dados

Foram mantidas somente as variáveis de interesse, para o relacionamento direto dos dois bancos de dados ou que podem contribuir para a classificação ou eliminação dos pares, conforme quadro abaixo.

**Quadro 1.** Variáveis de interesse para o banco de dados SINASC

SINAN	SINASC
número da notificação	número da Declaração de Nascido Vivo
data da notificação	
data dos primeiros sintomas	data de nascimento do RN
nome da paciente	nome da mãe
data de nascimento	data de nascimento da mãe
UF residência	UF residência mãe
Código do município de residência do caso notificado	código do município de residência da mãe
id bairro	código do bairro de residência
nome bairro	bairro de residência
Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	Endereço
Ano de início dos sintomas	Ano do nascimento
Idade em anos	idade da mãe
Número sequencial	Número sequencial
	Tipo de gravidez

**Quadro 2.** Variáveis de interesse para o banco de dados SIM (fetal e neonatal)

SINAN	SIM fetal e neonatal
-------	----------------------

número da notificação	número da Declaração de óbito
data da notificação	
data dos primeiros sintomas	data de óbito
nome da paciente	nome da mãe
data de nascimento	data de nascimento da mãe
UF residência	UF residência mãe
Código do município de residência do caso notificado	código do município de residência da mãe
id bairro	código do bairro de residência
nome bairro	bairro de residência
Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	Endereço
Ano de início dos sintomas	Ano do óbito
Idade em anos	idade da mãe
Número sequencial	Número sequencial
	Tipo de gravidez

**Quadro 3.** Variáveis de interesse para o banco de dados SIM (materno)

<b>SINAN</b>	<b>SIM materno</b>
número da notificação	número da Declaração de Óbito
data da notificação	
data dos primeiros sintomas	data de óbito
nome da paciente	nome da paciente
data de nascimento	data de nascimento
UF residência	UF residência



Código do município de residência do caso notificado	código do município de residência
id bairro	código do bairro de residência
nome bairro	bairro de residência
Dados do endereço de residência do paciente por ocasião da notificação	Endereço
Número sequencial	Número sequencial
	Tipo de gravidez

#### 4.7 Relacionamento das bases de dados

Todos os registros do SINAN para gestantes confirmadas com chikungunya (PCR e/ou IgM) foram selecionados no período de 2016 a 2018. Esses dados foram relacionados com os casos registrados nos bancos SINASC e SIM (fetal, neonatal e materno) no período de 2016 até setembro de 2019 (para selecionar nascimentos de gestações que ocorreram ao final de 2018), com exceção dos registros das mortes maternas que permaneceram até 2018. Esse relacionamento de dados foi realizado utilizando as seguintes variáveis: nome, nome da mãe, data de nascimento e data do óbito. A similaridade (escore) entre os registros dos bancos foi feita a partir do cálculo de “Filtro de Bloom”, criado com a linguagem de computadores Python. Uma descrição destelhada desse método pode ser encontrada no estudo de Schnell.

O escore obtido pela relação de cada par de dados retornou um valor de 0 a 10.000. Os escores de 10.000 foram considerados pares verdadeiros, por conterem todas as variáveis de comparação idênticas. Já os escores abaixo de 8.000 foram excluídos. Os demais casos, entre os escores 8.000 e 9.999, foram submetidos a inspeções manuais individuais por dois motivos: pela possibilidade de uma paciente, por exemplo, ser linkada a mais de um caso devido à similaridade de nomes e sobrenomes e erros de digitação no sistema; E pela possibilidade da existência de mais de uma gravidez/óbito fetal ou neonatal por paciente materna durante o período do estudo. Essa inspeção individual foi realizada através do tempo entre o início dos sintomas maternos mais as variáveis já descritas, com a data de nascimento (SINASC) e data de óbito (SIM materno, fetal ou neonatal), assim foi possível selecionar

apenas os casos que tiveram relação com a infecção, principalmente para mães que engravidaram mais de uma vez durante o período do estudo. Além das variáveis utilizadas para o relacionamento de dados as seguintes foram analisadas: zona de residência, estado de nascimento, trimestre gestacional, semanas gestacionais, idade, tipo de parto, número de partos, raça/cor, escolaridade, estado civil, sintomas (febre, cefaleia, mialgia e artrite), comorbidades (hipertensão e diabetes), causa da morte, peso ao nascer e malformações congênitas (CID10).

Finalmente, após o processamento e conferência de todos os pares de casos foi gerado um arquivo único contendo o total de pares verdadeiros para cada banco de dados. Este processo foi executado para cada uma das 27 unidades federativas (UF) do país.

#### **4.8 Análise de dados**

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos casos de chikungunya em gestantes, nascidos vivos e óbitos (fetais, neonatais e maternos). A incidência dos desfechos do estudo (prematividade, BPN, malformações) foi calculada como a proporção de resultados observados em relação ao número total de participantes no grupo de estudo. Os riscos relativos foram calculados pela razão entre a incidência dos desfechos nos nascidos vivos e a incidência no grupo de comparação (grupo de seleção aleatória não linkada).

As comparações das variáveis dicotômicas foram realizadas com testes de qui-quadrado. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%. A análise foi processada no software STATA, versão 19.

#### **4.9 Aspectos éticos**

Na realização desta pesquisa foi obedecida à Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. A parte referente ao acesso aos dados do SINAN já foi aprovada por meio do projeto Fatores associados a ocorrência de óbito por chikungunya no Brasil, registro na Plataforma Brasil – CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) Nº 81903317.9.0000.5558. Posteriormente, foi submetido o adendo para acesso ao banco do SINASC e inclusão dos novos objetivos no estudo (ANEXOS), tendo sido aprovado.



## 5. RESULTADOS

Foram confirmadas 3.262 gestantes com chikungunya que tiveram nascidos vivos no Brasil, entre 2016 e 2018. Os casos predominaram na região Nordeste (65,2%), seguidos da região Sudeste (15,8%). Os estados com maior registro de casos foram Ceará, Pernambuco e Rio de Janeiro com 28,3%, 17,8% e 11,9% dos casos, respectivamente. A maior parte dos casos de infecção ocorreu no segundo trimestre gestacional, aproximadamente 40,0% (tabela 1).

**Tabela 1** - Casos confirmados (IgM e/ou PCR) de chikungunya em gestantes por nascidos vivos divididos por estado brasileiro e trimestre gestacional no período de 2016 a 2018.

UF Residência	Trimestre gestacional			IG Ignorada	Total (%)
	1º	2º	3º		
Pará	49	81	62	1	193 (5,92)
Roraima	33	52	38	1	124 (3,80)
Tocantins	16	32	26	0	74 (2,27)
Amazonas	4	2	3	0	9 (0,28)
Rondônia	4	3	6	0	13 (0,40)
Amapá	0	2	3	0	5 (0,15)
Acre	1	0	1	0	2 (0,06)
<b>Norte</b>	107	172	139	2	420 (12,88)
Ceará	255	352	291	26	924 (28,33)
Pernambuco	141	256	166	16	579 (17,75)
Paraíba	46	94	88	1	229 (7,02)
Maranhão	24	53	44	2	123 (3,77)
Bahia	20	44	35	2	101 (3,10)
Piauí	15	29	20	0	64 (1,96)
Rio Grande do Norte	20	29	24	3	76 (2,33)
Alagoas	5	9	13	0	27 (0,83)
Sergipe	1	2	0	0	3 (0,09)
<b>Nordeste</b>	527	868	681	50	2126 (65,17)
Rio de Janeiro	74	150	163	4	391 (11,92)
Minas Gerais	26	22	30	10	88 (2,70)
São Paulo	7	5	9	1	22 (0,67)
Espirito Santo	5	2	7	0	14 (0,43)
<b>Sudeste</b>	112	179	209	15	515 (15,79%)
Paraná	1	0	1	0	2 (0,06)
Rio Grande do Sul	0	0	1	0	1 (0,03)

Sul					
Santa Catarina	0	0	0	0	0 (0,0)
<b>Sul</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>3 (0,09)</b>
Mato Grosso	38	78	67	1	184 (5,64)
Mato Grosso do Sul	2	3	2	0	7 (0,21)
Distrito Federal	0	3	2	0	5 (0,15)
Goiás	0	1	1	0	2 (0,06)
<b>Centro-oeste</b>	<b>40</b>	<b>85</b>	<b>72</b>	<b>1</b>	<b>198 (6,07)</b>
<b>Total</b>	<b>787 (24,13%)</b>	<b>1304 (39,98%)</b>	<b>1103 (33,81%)</b>	<b>68 (2,08%)</b>	<b>3262</b>

**Legenda:** IG = idade gestacional

A faixa etária mais incidente foi entre 20 e 29 anos (53,43%), esse resultado não mostrou variações entre os trimestres gestacionais. A etnia/raça parda foi a mais frequente, totalizando 2.040 casos (62,54%). O estado civil mais prevalente foi o de solteira (45,31%). Para a educação em anos, o mais prevalente foi o intervalo de 8 a 11 anos de estudos (65,76%). Os diagnósticos para diabetes e hipertensão foram baixos, 29 (0,89%) e 59 (1,81%), respectivamente. Para o número de gestações, foram obtidos em média 30% em todos os intervalos, com exceção de ter tido mais de quatro (2,85%). Para o tipo de parto, vaginal (45,10%) e cesáreo (54,87%). Quanto aos sinais e sintomas característicos da chikungunya a prevalência foi de: febre (79,58%), cefaleia (62,97%), mialgia (64,62%) e artrite (24,49%). Por fim, quase toda a totalidade dos casos (84,98%) residia na zona urbana (tabela 2).

**Tabela 2** - Características maternas das gestantes diagnosticadas com chikungunya, por trimestre gestacional, cujos filhos nasceram vivos, 2016-2018.

<b>Características</b>	<b>1º Tri N (%)</b>	<b>2º Tri N (%)</b>	<b>3º Tri N (%)</b>	<b>IG Ignorada N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Idade</b>					
<20	106 (13,49)	209 (16,00)	180 (16,33)	5 (15,33)	500 (15,33)
20-29	420 (53,44)	711 (54,44)	571 (51,81)	41 (53,43)	1743 (53,43)
30-35	173 (22,01)	264 (20,21)	252 (22,87)	15 (21,58)	704 (21,58)

>35	87 (11,07)	122 (9,34)	99 (8,98)	7 (9,66)	315 (9,66)
<b>Etnia</b>					
Branca	163 (20,74)	220 (16,85)	200 (18,15)	8 (11,76)	591 (18,12)
Negra	33 (4,20)	56 (4,29)	61 (5,54)	3 (4,41)	153 (4,69)
Amarela	6 (0,76)	16 (1,23)	12 (1,09)	0 (0,00)	34 (1,04)
Parda	485 (61,70)	837 (64,09)	691 (62,70)	27 (39,71)	2040 (62,54)
Indígena	2 (0,25)	4 (0,31)	11 (1,00)	0 (0,00)	17 (0,52)
Ignorada	97 (12,34)	173 (13,25)	127 (11,52)	30 (44,12)	427 (13,09)
<b>Localização</b>					
Urbana	671 (85,37)	1102 (84,38)	950 (86,21)	49 (72,06)	2772 (84,98)
Periurbana	7 (0,89)	10 (0,77)	10 (0,91)	1 (1,47)	28 (0,86)
Rural	85 (10,81)	122 (9,34)	99 (8,98)	9 (13,24)	315 (9,66)
Ignorado	23 (2,93)	72 (5,51)	43 (3,90)	9 (13,24)	147 (4,51)
<b>Educação (em anos)</b>					
Nenhuma	3 (0,38)	5 (0,38)	3 (0,27)	1 (1,47)	12 (0,37)
1-3	15 (1,91)	40 (3,06)	20 (1,81)	3 (4,41)	78 (2,39)
4-7	123 (15,65)	229 (17,53)	192 (17,42)	5 (7,35)	549 (16,83)
8-11	527 (67,05)	846 (64,78)	724 (65,70)	48 (70,59)	2145 (65,76)
12>	99 (12,60)	133 (10,18)	129 (11,71)	8 (11,76)	369 (11,31)
Ignorado	19 (2,42)	53 (4,06)	34 (3,09)	3 (4,41)	109 (3,34)
<b>Diabetes</b>					
Sim	6 (20,69)	11(37,93)	12 (41,38)	0 (0,00)	29 (0,89)
<b>Hipertensão</b>					
Sim	10 (16,95)	21 (35,59)	27 (45,76)	1 (1,69)	59 (1,81)
<b>Número de gestações</b>					
Primeira gestação	242 (30,83)	391 (29,94)	361 (32,73)	20 (29,41)	1014 (31,09)
1	248 (31,59)	386 (29,56)	333 (30,19)	19 (27,94)	986 (30,23)
2-4	247 (31,46)	439 (33,61)	330 (29,92)	27 (39,71)	1043 (31,97)
>4	19 (2,42)	38 (2,91)	34 (3,08)	2 (2,94)	93 (2,85)
Ignorado	29 (3,69)	52 (3,98)	45 (4,08)	0 (0,00)	126 (3,86)
<b>Tipo de parto</b>					
Vaginal	342	598	502	29 (42,65)	1471

	(43,51)	(45,79)	(45,55)		(45,10)
	444	708	599		1790
Cesáreo	(56,49)	(54,21)	(54,36)	39 (57,35)	(54,87)
Ignorado	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,09)	0 (0,00)	1 (0,03)
<b>Estado civil</b>					
	347	593	516		1478
Solteira	(44,15)	(45,41)	(46,82)	22 (32,35)	(45,31)
	207	319	278		
Casada	(26,34)	(24,43)	(25,23)	23 (33,82)	827 (25,35)
Viúva	1 (0,13)	5 (0,38)	2 (0,18)	0 (0,00)	8 (0,25)
Divorciada	9 (1,15)	7 (0,54)	5 (0,45)	0 (0,00)	21 (0,64)
União	213	351	278		
consensual	(27,10)	(26,88)	(25,23)	21 (30,88)	863 (26,46)
Ignorado	9 (1,15)	31 (2,37)	23 (2,09)	2 (2,94)	65 (1,99)
<b>Sintomas</b>					
	635	1034	876		2596
Febre	(24,46)	(39,83)	(33,74)	51 (1,96)	(79,58)
	506	840	668		2054
Cefaleia	(24,63)	(40,90)	(32,52)	40 (1,95)	(62,97)
	493	841	730		2108
Mialgia	(23,39)	(39,90)	(34,63)	44 (2,09)	(64,62)
	201	323	258		
Artrite	(25,16)	(40,43)	(32,29)	17 (2,13)	799 (24,49)

**Legenda:** TRI = trimestre. IG = idade gestacional

Nos três anos avaliados a idade média das gestantes foi de aproximadamente 26 anos, com maior registro de casos em 2017 (40,6%) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Casos confirmados (IgM e/ou PCR) de chikungunya em gestantes, por nascidos vivos, divididos por trimestre gestacional e ano da infecção, 2016-2018

Característica	Ano de infecção N (%)		
	2016	2017	2018
<b>Idade média</b>	26,08	26,57	26,67
<b>Trimestre gestacional</b>			
Primeiro	306 (23,62)	350 (26,41)	130 (20,24)
Segundo	541 (41,77)	524 (39,54)	241 (37,54)
Terceiro	422 (35,58)	414 (31,24)	266 (41,43)
Dado ignorado	26 (0,02)	37 (0,02)	5 (0,00)
<b>Total</b>	<b>1295 (39,69)</b>	<b>1325 (40,61)</b>	<b>642 (19,68)</b>

O sexo dos nascidos vivos foi constante em todos os trimestres, ao total foram verificados 50,58% para o sexo masculino e 49,36% para o sexo feminino. A etnia/cor mais prevalente foi a parda (77,07%). A maioria nasceu a termo (37-41 semanas gestacionais) (86,17%). Baixo peso ao nascer foi verificado em 192 casos (5,89%) e malformações congênitas foram verificadas em 33 casos (1,01%) (tabela 4).

**Tabela 4** - Características dos nascidos vivos de gestantes com chikungunya, 2016 a setembro de 2019\*.

<b>Características nascidos vivos</b>	<b>1º Tri N (%)</b>	<b>2º Tri N (%)</b>	<b>3º Tri N (%)</b>	<b>IG ignorada N (%)</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Sexo</b>					
Masculino	397 (50,51)	641 (49,08)	582 (52,81)	30 (44,12)	1650 (50,58)
Feminino	389 (49,49)	663 (50,77)	520 (47,19)	38 (55,88)	1610 (49,36)
Ignorado	0 (0,00)	2 (0,15)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,06)
<b>Etnia/Cor</b>					
Branca	100 (12,72)	153 (11,72)	145 (13,16)	12 (17,65)	410 (12,57)
Negra	26 (3,31)	36 (2,76)	29 (2,63)	2 (2,94)	93 (2,85)
Amarela	0 (0,00)	2 (0,15)	0 (0,00)	1 (1,47)	3 (0,09)
Parda	594 (75,57)	1015 (77,72)	859 (77,95)	46 (67,65)	2514 (77,07)
Indígena	1 (0,13)	3 (0,23)	6 (0,54)	0 (0,00)	10 (0,31)
Ignorado	65 (8,27)	97 (7,43)	63 (5,72)	7 (10,29)	232 (7,11)
<b>Semanas de gestação</b>					
Menos de 22 semanas	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
22-27	2 (0,25)	3 (0,23)	1 (0,09)	0 (0,00)	6 (0,18)
28-31	5 (0,64)	13 (1,00)	3 (0,27)	1 (1,47)	22 (0,67)
32-36	60 (7,63)	91 (6,97)	85 (7,71)	5 (7,35)	241 (7,39)
37-41	671 (85,37)	1133 (86,75)	953 (86,48)	54 (79,41)	2811 (86,17)
>42	34 (4,33)	37 (2,83)	33 (2,99)	5 (7,35)	109 (3,34)
Ignorado	14	29	27	3 (4,41)	73 (2,24)



	(1,78)	(2,22)	(2,45)		
<b>Peso ao nascer</b>					
Baixo peso (<2,5kg)	52 (27,08)	72 (37,50)	64 (33,33)	4 (2,08)	192(5,89)
<b>Malformações congênitas</b>					
Sim	6 (18,18)	14 (42,42)	13 (39,39)	0 (0,00)	33 (1,01)

**Legenda:** TRI = trimestre. IG = idade gestacional. \* dados até setembro de 2019.

Dos quatro anos avaliados, 2017 e 2016 obtiveram os maiores registros de nascimentos, 1248 (38,29%), 1241 (38,04%), respectivamente. O estado mais prevalente foi o Ceará, registrando 924 casos (28,33%), seguido por Pernambuco (579/17,65%) e Rio de Janeiro (392/12,02) (tabela 5).

**Tabela 5** - Distribuição de nascidos vivos por estado e ano de nascimento, 2016 a setembro de 2019.

<b>Estado</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>Total N (%)</b>
Ceará	147	724	48	5	924 (28,33)
Pernambuco	553	9	16	1	579(17,65)
Rio de Janeiro	50	22	265	55	392 (12,02)
Paraíba	192	19	16	2	229 (7,02)
Pará	23	70	79	21	193 (5,92)
Mato Grosso	3	52	127	1	183 (5,61)
Roraima	0	104	20	0	124 (3,80)
Maranhão	99	22	2	0	123 (3,77)
Bahia	49	32	20	0	101 (3,10)
Minas Gerais	4	50	31	3	88 (2,70)
Rio Grande do Norte	62	6	6	2	76 (2,33)
Tocantins	8	62	4	0	74 (2,27)
Piauí	6	45	12	1	64 (1,96)
Alagoas	19	4	4	0	27 (0,83)
São Paulo	7	6	8	1	22 (0,67)
Espirito Santo	2	6	5	1	14 (0,43)
Rondônia	8	1	4	0	13 (0,40)
Amazonas	1	8	0	0	9 (0,28)
Mato Grosso do Sul	0	1	5	1	7 (0,21)
Amapá	4	0	1	0	5 (0,15)
Distrito Federal	2	3	0	0	5 (0,15)
Sergipe	0	1	2	0	3 (0,09)
Acre	0	0	1	1	2 (0,06)
Paraná	1	0	1	0	2 (0,06)

Goiás	0	2	0	0	2 (0,06)
Rio Grande do Sul	1	0	0	0	1 (0,03)
Santa Catarina	0	0	0	0	0 (0,00)
	<b>1241</b>	<b>1249</b>	<b>677</b>	<b>95</b>	<b>3262</b>
<b>Total</b>	<b>(38,04)</b>	<b>(38,29)</b>	<b>(20,75)</b>	<b>(2,91)</b>	<b>(100,00)</b>

Foram verificadas 39 malformações congênitas, presentes em 33 dos recém-nascidos. Infecção materna no segundo trimestre gestacional registrou o maior número de malformações (46,15%), sendo a polidactilia não especificada e a Síndrome de Down não especificada as mais prevalentes, com quatro e três casos, respectivamente (tabela 6).

**Tabela 6** - Total, números e prevalências das malformações congênitas de acordo com o grupo de estudo de nascidos vivos, 2016 a setembro de 2019.

	1º Tri	2º Tri	3º Tri
<b>Número de malformações</b>	6	18	15
<b>Malformações observadas (CID10)</b>			
Microcefalia	-	-	2
Espinha bífida sacra, sem hidrocefalia	-	1	
Hipoplasia e displasia do pulmão.	-	1	1
Espinha bífida não especificada.	-	-	1
Malformação congênita não especificada do sistema nervoso.	-	-	1
Macrotia	-	1	-
Anomalia de posição da orelha	-	1	-
Ventrículo direito com dupla via de saída	-	1	-
Exonfalia	-	1	-
Estenose congênita da valva pulmonar	-	1	-
Malformação não especificada do coração	-	1	-
Ausência congênita e hipoplasia da artéria umbilical.	-	2	-
Fenda palatina não especificada.	-	-	1
Malformação congênita não especificada do estômago.	1	-	-
Sexo indeterminado, não especificado.	-	1	-
Válvulas uretrais posteriores congênitas.	-	-	1
Luxação congênita unilateral do quadril.	-	-	1
Pé torto calcaneovalgo.	-	-	2
Outras deformidades congênitas do pé.	-	1	-
Dedo(s) da mão supranumerário(s).	-	2	-
Polidactilia não especificada.	1	3	-

Outros defeitos por redução do(s) membro(s) inferior(es).	1	-	-
Outras malformações congênitas do(s) membro(s) superiores, inclusive da cintura escapular.	-	1	-
Artrogripose congênita múltipla.	-	-	1
Macrocefalia.	-	-	1
Gastrosquise.	1	-	-
Malformações congênitas múltiplas, não classificadas em outra parte.	-	-	1
Síndrome de Down não especificada.	2	-	1
Anomalia cromossômica não especificada.	-	-	1

**Legenda:** TRI = trimestre.

O diagnóstico materno da infecção apresentou relação de proteção com baixo peso ao nascer (RR = 0,65 e IC95% = 0,56-0,76,  $p < 0.001$ ) e prematuridade (RR = 0,72 e IC95% = 0,63-0,82,  $p < 0.001$ ), já para o desfecho malformações congênitas não foi verificada relação estatística (IC95% = 0,83-1,97,  $p = 0.262$ ) (tabela 7).

**Tabela 7.** Análise bivariada dos desfechos: baixo peso ao nascer, prematuridade e malformações congênitas para o grupo dos nascidos vivos.

Desfechos	Grupo exposto			Grupo não exposto			Resultados		
	N (total)	N	%	N (total)	n	%	RR	IC 95%	p-valor
<b>Baixo peso</b>	3262	192	5.89	6586	590	8.96	0.65	0.56-0.76	<0.001
<b>Prematuridade</b>	3,262	269	8.25	6,586	751	11.40	0.72	0.63-0.82	<0.001
<b>Malformações</b>	3,262	33	1.01	6,586	52	0.79	1.28	0.83-1.97	0.262

Apenas quatro gestantes, das 3332 confirmadas com chikungunya evoluíram para óbito (0,12%), tendo um caso ocorrido durante a gestação (segundo trimestre) e os demais no puerpério. Nenhuma delas manifestou sintomas próximos ao parto e nenhuma precisou de hospitalização por consequência do vírus (tabela 8).

**Tabela 8** - Casos de óbitos maternos em pacientes confirmadas com chikungunya.

Variáveis	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
UF de residência	Ceará	Maranhão	Paraíba	Pernambuco
Município	Baixo Jaguaribe	Coelho Neto	João Pessoa	Brejo Pernambucano
Raça	Branca	Amarela	Parda	Parda
Trimestre gestacional	3	2	3	2
Idade	31	18	44	21
Escolaridade	Educação superior incompleta	Ensino Médio Completo	Ignorado	5ª à 8ª série incompleta
Ano do óbito	2016	2016	2016	2016
Óbito em relação à gravidez	Puerpério	Durante a gestação	Puerpério	Puerpério
Hospitalização	Não	Não	Não	Não
Situação conjugal	Solteira	Solteira	Casada	União estável
Febre	Sim	Não	Sim	Ignorado
Mialgia	Sim	Sim	Sim	Ignorado
Cefaleia	Sim	Sim	Sim	Ignorado
Artrite	Não	Não	Não	Ignorado
Diabetes	Não	Não	Não	Ignorado
Hipertensão	Não	Não	Não	Ignorado

Foram registrados 35 casos de gestantes por óbitos fetais (35/3332, 1,05%). A faixa etária mais prevalente foi 20-29 anos (65,71%), etnia/raça parda (60,00%), localização da residência, 91,23% para zona urbana e educação em anos 4-7 (31,43%). Nenhum dos casos possuía diagnóstico de diabetes durante a gestação e apenas um caso apresentou diagnóstico de hipertensão. Tratando-se do momento da morte fetal, 60% ocorreram no intervalo de 2 a 36 semanas gestacionais e 40% entre 37 e 40 semanas gestacionais. Para os sinais e sintomas característicos da infecção, as prevalências foram: febre (94,29%), cefaleia (54,29%), mialgia (68,57%) e artrite (14,29%) (tabela 9).

**Tabela 9** - Características maternas por óbitos fetais, divididos por trimestre gestacional, 2016-2018.

Características maternas	1°	2°	3°	IG	Total N (%)
	Trim	Trim	Trim	ignorada	
<b>Idade</b>					

<20	0	2	2	0	4 (11,43)
20-29	5	11	7	0	23 (65,71)
30-35	2	2	1	0	5 (14,29)
>35	0	1	2	0	3 (8,57)
<b>Etnia</b>					
Branca	2	2	1	0	5 (14,29)
Negra	1	0	1	0	2 (5,71)
Amarela	0	0	0	0	0 (0,0)
Parda	4	8	9	0	21 (60,00)
Indígena	0	0	1	0	1 (2,86)
Ignorada	0	6	0	0	6 (1,74%)
<b>Localização</b>					
Urbana	7	13	12	0	32 (91,43)
Periurbana	0	0	0	0	0 (0,00)
Rural	0	2	0	0	2 (5,71)
Ignorado	0	1	0	0	1 (2,86)
<b>Educação (em anos)</b>					
Nenhuma	1	1	2	1	5 (14,29)
1-3	0	0	0	0	0 (0,00)
4-7	3	7	1	0	11 (31,43)
8-11	2	4	4	0	10 (28,57)
12>	0	1	1	0	2 (5,71)
Ignorado	1	2	4	0	7 (20,00)
<b>Diabetes</b>					
Sim	0	0	0	0	0 (0,00)
<b>Hipertensão</b>					
Sim	1	0	0	0	1 (0,02)
<b>Número de gestações</b>					
Primeira gestação	2	1	1	0	4 (11,43)
1	2	5	7	0	14 (40,00)
2-4	2	8	3	0	13 (37,14)
>4	1	2	1	0	4 (11,43)
Ignorado	0	0	0	0	0 (0,00)
<b>Momento da morte</b>					
2 a 36 semanas gestacionais	5	8	8	0	21 (60,00)
37 a 41 semanas	3	8	3	0	14 (40,00)
<b>Sintomas</b>					
Febre	7	16	10	0	33 (94,29)
Cefaleia	3	7	9	0	19 (54,29)
Mialgia	6	8	10	0	24 (68,57)
Artrite	2	1	2	0	5 (14,29)

**Legenda:** TRIM = trimestre. IG = idade gestacional.

O ano com mais da metade dos óbitos fetais foi 2016 (51,43%), onde o estado com o maior número de registros foi Pernambuco (25,71%), seguido pelo Ceará (17,14%) e Maranhão (11,43%) (tabela 10).

**Tabela 10** - Distribuição dos óbitos fetais por estado e ano de morte, 2016 a setembro de 2019.

<b>Estado</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>Total N (%)</b>
Pernambuco	7	0	2	0	9 (25,71)
Ceará	1	5	0	0	6 (17,14)
Maranhão	4	0	0	0	4 (11,43)
Rio de Janeiro	0	0	4	0	4 (11,43)
Paraíba	2	0	0	1	3 (8,57)
Rio Grande do Norte	3	0	0	0	3 (8,57)
Mato Grosso	0	0	2	0	2 (5,71)
Roraima	0	2	0	0	2 (5,71)
Pará	0	0	1	0	1 (2,86)
Piauí	1	0	0	0	1 (2,86)
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>35</b>

A maior parte dos óbitos fetais ocorreu com infecção no segundo trimestre gestacional. A causa de morte mais prevalente foi devido a transtornos maternos hipertensivo, seguida por Hipóxia intra-uterina diagnosticada antes do início do trabalho de parto e Morte fetal de causa não especificada, que tiveram o mesmo número de casos (tabela 11).

**Tabela 11** - Causas das mortes fetais do grupo de estudo, 2016 a setembro de 2019.

<b>Causas</b>	<b>1 ° Trim</b>	<b>2 ° Trim</b>	<b>3 ° Trim</b>
<b>Causas (CID10)</b>			
Anencefalia	1	-	-
Feto e recém-nascido afetados por doenças infecciosas e parasitárias da mãe.	-	1	1
Feto e recém-nascido afetados por outras afecções maternas.	-	-	1
Feto e recém-nascido afetados por outras anormalidades morfológicas e funcionais da placenta e as não especificadas.	1	-	1

Feto e recém-nascido afetados por outras compressões do cordão umbilical.	-	1	-
Feto e recém-nascido afetados por outras formas de descolamento da placenta e hemorragia.	1	-	-
Feto e recém-nascido afetados por transtornos maternos hipertensivos	1	1	-
Feto e recém-nascido afetados por transtornos maternos hipertensivos.	1	5	1
Hipóxia intra-uterina diagnosticada antes do início do trabalho de parto.	1	2	2
Hipóxia intra-uterina não especificada.	-	-	1
Malformações congênitas múltiplas, não classificadas em outra parte.	-	-	1
Malformações congênitas não especificadas.	-	1	-
Morte fetal de causa não especificada.	3	-	2
Outras doenças virais congênitas.	-	-	1
Síndrome do filho de mãe com diabetes gestacional	-	1	-
Síndrome do filho de mãe com diabetes gestacional.	-	-	1
<b>Número de óbitos</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>12</b>

**Legenda:** TRIM = trimestre gestacional.

Houve 31 casos de gestantes infectadas com óbito neonatal (0,9%). A faixa etária mais prevalente foi a de 20-29 anos com 35,48%. Etnia/raça com mais casos foi a parda (45,16%). A localização na zona urbana foi a mais prevalente (93,55%). Tratando-se da escolaridade, de todos os bancos esse foi o maior com número de dados ignorados (48,39%). Não houve nenhum caso com diabetes e apenas um caso de hipertensão (3,23%). Quanto aos sintomas frequentes na infecção as prevalências foram: febre (100,00%), cefaleia (64,52%), mialgia (58,06%) e artrite (25,81%) (tabela 12).

**Tabela 12** - Características maternas por óbitos neonatais, por trimestre gestacional, 2016-2018.

<b>Características maternas</b>	<b>1º Trim</b>	<b>2º Trim</b>	<b>3º Trim</b>	<b>IG ignorada</b>	<b>Total N(%)</b>
<b>Idade</b>					
<20	0	3	2	0	5 (16,13)
20-29	1	5	5	0	11 (35,48)
30-35	3	1	1	0	5 (16,13)

>35	2	4	3	1	10 (32,26)
<b>Etnia</b>					
Branca	3	2	1	0	6 (19,35)
Negra	0	0	1	0	1 (3,23)
Amarela	0	0	1	0	1 (3,23)
Parda	2	5	6	1	14 (45,16)
Indígena	0	0	0	0	0 (0,00)
Ignorada	1	6	2	0	9 (29,03)
<b>Localização</b>					
Urbana	9	7	11	2	29 (93,55)
Periurbana	0	0	0	0	0 (0,00)
Rural	1	0	1	0	2 (6,45)
Ignorado	0	0	0	0	0 (0,00)
<b>Educação (em anos)</b>					
Nenhuma	0	0	0	0	0 (0,00)
1-3	1	1	0	0	2 (6,45)
4-7	2	2	2	1	7 (22,58)
8-11	1	0	1	0	2 (6,45)
12>	0	3	2	0	5 (16,13)
Ignorado	2	7	6	0	15 (48,39)
<b>Diabetes</b>					
Sim	0	0	0	0	0 (0,00)
<b>Hipertensão</b>					
Sim	0	0	1	0	1 (3,23)
<b>Número de gestações</b>					
Primeira gestação	0	3	0	1	4 (12,90)
1	2	0	5	1	8 (25,81)
2-4	3	6	3	0	12 (38,71)
>4	1	1	1	1	4 (12,90)
Ignorado	0	2	1	0	3 (9,68)
<b>Sintomas</b>					
Febre	6	13	11	1	31 (100,00)
Cefaleia	4	7	8	1	20 (64,52)
Mialgia	6	7	4	1	18 (58,06)
Artrite	2	3	3	0	8 (25,81)

**Legenda:** TRIM = trimestre. IG = idade gestacional.

Diante dos quatro anos analisados, 2017 apresentou o maior número de óbitos neonatais (38,71%). O estado mais prevalente foi o Ceará (25,81%), seguido por Pernambuco e Rio de Janeiro com o mesmo número de casos (19,35%) (tabela 13).



**Tabela 13** - Distribuição de óbitos neonatais por estado e ano de morte, 2016 a setembro de 2019.

<b>Estado</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>Total N (%)</b>
Ceará	0	8	0	0	8 (25,81)
Pernambuco	6	0	0	0	6 (19,35)
Rio de Janeiro	0	0	6	0	6 (19,35)
Bahia	0	0	1	1	2 (6,45)
Pará	1	1	0	0	2 (6,45)
Paraíba	1	1	0	0	2 (6,45)
Goiás	1	0	0	0	1 (3,23)
Mato Grosso	0	1	0	0	1 (3,23)
Minas Gerais	0	1	0	0	1 (3,23)
Piauí	0	0	0	1	1 (3,23)
São Paulo	1	0	0	0	1 (3,23)
<b>Total</b>	<b>10 (32,26%)</b>	<b>12 (38,71)</b>	<b>7 (22,58)</b>	<b>2 (6,45)</b>	<b>31 (100,00)</b>

O trimestre gestacional de infecção materna com maior número de óbitos neonatais foi o segundo (41,94%). O momento da morte mais prevalente foi no primeiro dia de vida (45,16%), sendo a principal causa por transtornos maternos hipertensivos (12,9%) (tabela 14).

**Tabela 14** - Causas e o momento das mortes neonatais do grupo de estudo divididos por trimestre gestacional, 2016 a setembro de 2019.

<b>Momento da morte</b>	<b>1º Trim</b>	<b>2º Trim</b>	<b>3º Trim</b>	<b>IG ignorada</b>	<b>Total N (%)</b>
Primeiro dia	4	4	5	1	14 (45,16)
2-5	1	6	4	0	11 (35,48)
>5	1	3	2	0	6 (19,35)
<b>Total</b>	<b>6 (19,35%)</b>	<b>13 (41,94%)</b>	<b>11 (35,48%)</b>	<b>1 (3,23)</b>	<b>31 (100,00)</b>
<b>Causa da morte</b>					
Afecções originadas no período perinatal não especificadas	-	-	1	1	
Aspiração neonatal de mecônio	-	1	1	-	
Ausência, atresia e estenose congênita do jejuno	-	-	1	-	
Enterocolite necrotizante do feto e do recém-nascido	-	1	1	-	

Feto e recém-nascido afetados por afecção materna não especificada	-	1	-	-
Feto e recém-nascido afetados por corioamnionite	2	-	-	-
Feto e recém-nascido afetados por outras doenças circulatórias e respiratórias maternas	-	-	2	-
Feto e recém-nascido afetados por transtornos maternos hipertensivos	1	3	-	-
Gastrosquise	-	-	1	-
Hemorragia pulmonar não especificada originada no período perinatal	1	-	-	-
Hipoplasia e displasia do pulmão	-	-	-	1
Hipóxia intra-uterina diagnosticada durante o trabalho de parto e o parto	-	-	1	-
Inalação do conteúdo gástrico – residência	-	1	-	-
Insuficiência respiratória do recém-nascido	-	1	-	-
Malformação congênita não especificada do aparelho urinário	1	-	-	-
Malformações congênitas múltiplas, não classificadas em outra parte	-	1	1	-
Outras malformações congênitas especificadas do coração	-	-	1	-
Outros recém-nascidos de peso baixo	-	1	-	-

Pneumonia bacteriana não especificada	-	1	-	-
Recém-nascido com peso muito baixo	-	-	1	-
Septicemia bacteriana não especificada do recém-nascido	1	-	-	-
Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido	-	1	-	-

---

**Legenda:** TRIM = trimestre.

## 6. DISCUSSÃO

Nossos dados registraram o maior contingente de gestantes infectadas com chikungunya no mundo, até então. A infecção durante a gestação foi associada com uma relação de proteção com prematuridade e baixo peso ao nascer, e nenhuma relação significativa foi encontrada para malformações congênitas.

Poucos estudos verificaram o momento da infecção materna em relação ao trimestre gestacional. Fritel et al (2010) apontaram 59% para o segundo trimestre e Escobar et al (2017) 63% para o terceiro trimestre, já Gerárdin et al (2008) verificaram uma uniformidade de infecções pelos três trimestres. Esse padrão acaba sendo subjetivo por ter relação exclusiva com a picada do mosquito, o que não pode ser estimado com precisão.

O parto cesáreo foi menos frequente em outros estudos, que se utilizaram apenas de mães infectadas no terceiro trimestre e/ou virêmicas próximas à gestação, como Gerárdin et al (2008), Escobar et al (2016) e Ramful et al (2007) que obtiveram respectivamente 42,6%, 33% e 32% para partos cesáreos. Diferente de Torres et al (2016), que relataram a maior incidência de parto cesáreos até então, 74,6%. Sendo o principal motivo para indução das cesáreas o estresse fetal agudo. As evidências sugerem que o parto cesáreo não reduz o risco para transmissão vertical, tendo em vista que a transmissão pode ocorrer devido à microfissuras placentárias, causadas por contrações uterinas próximas ao momento do parto. Esse raciocínio é reforçado por Gerárdin et al. (2008), que não encontraram a presença de células placentárias infectadas, desse modo, a placenta humana poderia ser uma barreira efetiva contra o vírus durante o período ante parto. Esses achados sugerem que o parto cesáreo não deve ser indicado para todas as mães com infecção por chikungunya, a não ser que hajam necessidades vinculadas a outros fatores maternos e/ou fetais.

Diferentes estudos trazem peso médio ao nascer variando de 2,6kg a 3,1kg, mas nenhum foi capaz de relacionar a infecção com o baixo peso (RAMFUL et al., 2007; GERARDÍN et al., 2008; SENANAYAKE et al., 2009; FRITEL et al., 2010; VILLAMIL-GÓMEZ et al., 2015; TORRES et al., 2016). Estudos também corroboram com uma pequena incidência de prematuridade, apresentando média de 38 e 39 semanas gestacionais (FRITEL et al., 2010; LAPPRASOPWATTANA et al., 2015; VILLAMIL-GÓMEZ et al., 2015; ESCOBAR et al., 2017), assim como Torres et al (2016) que similar ao nosso estudo, partindo de 109 casos de gestantes, obtiveram 8,9% de partos prematuros.

Nós encontramos que a infecção materna exerceu relação de proteção para os desfechos, baixo peso e prematuridade. Para tal resultado nós levantamos uma hipótese, baseada no viés de Neyman (viés de sobrevivência seletiva) (NEYMAN, 1955; HILL et al., 2003) e em demais estudos que testaram a possibilidade desse viés (MILLER et al., 2012; REIN et al., 2014; HU et al., 2016). Quando a exposição (diagnóstico da infecção materna) está relacionada com fatores prognósticos ou é um fator prognóstico em si, esse viés pode ocorrer, tanto em estudos de coorte como em estudos caso controle. Nós sugerimos que a partir do momento que a gestante conhece o diagnóstico, ela pode passar a realizar um maior cuidado consigo mesma a partir de fatores individuais (participar de mais consultas pré-natais, consultar-se com outros médicos/profissionais da saúde, ser mais consciente do ganho de peso gestacional, etc.). Esse aspecto pode ter afetado nossos resultados através da diminuição da representatividade dos desfechos observados no grupo de estudo. Infelizmente, sendo um estudo que utiliza dados secundários, não conseguimos testar essa teoria porque o grupo de estudo não continha esses tipos de variáveis. Nossos resultados não devem ser utilizados para concluir que a infecção chikungunya durante a gestação aja como um fator protetor para as condições do nascimento.

Poucos estudos examinaram a relação entre a infecção materna e malformações congênitas. Fritel et al (2010) a partir do surto das Ilhas Reunião, apresentaram uma taxa para malformações congênitas de 3,64% (24/658), dentre elas as mais incidentes foram: malformações cardiovasculares, ósseas, da orelha e do palato. Robin et al (2008) também utilizando dados das Ilhas Reunião, mostraram um caso com microcefalia e dois casos com atrofia do lobo frontal e cavitação na substância branca. Senanayake et al (2009), partindo do surto no Sri Lanka (2005-2006), de quatro neonatos cujas mães estavam virêmicas durante o parto, um caso apresentou microcefalia. Já outros estudos não mostraram nenhuma malformação congênita relacionada ao chikungunya, como Escobar et al (2016) utilizando dados de um surto na Colômbia, Laoprasopwattana et al (2015) a partir do surto na Tailândia em 2009-2010 e Torres et al (2016) usando como fonte de dados os surtos da América Latina (2014-2015).

Nós encontramos quatro mortes maternas, porém nenhuma dessas pacientes manifestou sintomas no período intraparto e três delas evoluíram para óbito no puerpério, com um grande intervalo de tempo desde o parto, o que mostra ser improvável que esse grupo tenha morrido por causa da infecção materna por chikungunya. Apenas dois trabalhos trazem

óbitos maternos, cada um registrando um único óbito, ambas exibindo sintomas pelo o menos uma semana antes do parto (EVANS-GILBERT, 2017; OLIVEIRA et al., 2018). Essa baixa incidência é possivelmente devido à pequena probabilidade de doença maternal severa, a severidade da doença materna parece estar associada principalmente quando há sintomatologia durante o intraparto.

Contopoulos-Ioannidis et al (2018), também utilizando todos os trimestres para a sua análise, constataram um risco de 1,7%, onde as mortes fetais ocorreram em até 16 semanas de gestação. Fritel et al (2010) trazem um risco semelhante de 1,97%, onde dos treze casos, 8 ocorreram antes de 22 semanas gestacionais e 5 após esse mesmo período. Gerádin et al (2008), mostraram um risco de 2,35% baseando-se num total de 16 casos, sendo 7 casos anteriores a vigésima segunda semana gestacional e 9 após esse mesmo período. Lenglet et al (2006) exemplificam um risco de 5,59%, com um total de nove mortes antes das 22 semanas gestacionais. Por fim, Senanayake et al (2009) reportaram um risco ainda maior, de 6%. É sugerido que o risco para morte fetal aumente se a mãe apresentar sintomas no primeiro e no segundo trimestres gestacionais, porém, nosso estudo mostrou que um terço das mortes fetais ocorreu durante o terceiro trimestre gestacional, e em alguns casos, a infecção ocorreu no primeiro trimestre e levou ao óbito fetal no terceiro trimestre.

Nossos dados não incluíram exames pós morte dos fetos, assim, não foi possível confirmar se as mortes ocorreram devido à infecção materna por CHIKV. O diagnóstico pós morte é extremamente importante para definir com precisão a transmissão vertical. Nós recomendamos que, independente do trimestre gestacional, se uma mulher apresentar diagnóstico laboratorial ou suspeita de infecção por CHIKV e fatalmente tenha o aborto, a autópsia fetal deve ser realizada.

Poucos estudos reportaram mortes neonatais. Contopoulos-Ioannidis et al (2018) fazendo uma análise por todos os trimestres em gestantes com confirmação laboratorial, trazem uma incidência de óbitos neonatais de 0,06% (5/832). Já Torres et al (2016) puderam demonstrar com mais detalhes os sintomas e desfechos neonatais, com uma taxa de fatalidade de 5,1% (4/79), baseando-se em uma análise de 79 neonatos sintomáticos; Entre os quatro óbitos relatados, dois foram devido a baixíssimo peso ao nascer e estresse agudo respiratório, um por pneumonia congênita e o último por hemorragia intraventricular. Vilamill-gomez et al (2015) mostraram uma taxa significativamente maior de 37,5% (3/8). O seu estudo partiu

exclusivamente de mães que manifestaram os sintomas durante o parto, tendo diagnóstico confirmado por PCR.

Nossos achados mostraram poucos casos de mortes neonatais relacionados ao CHIKV, porém nós não pudemos determinar se essas mortes ocorreram devido a infecção materna, considerando que não tivemos acesso a exames sorológicos após a morte.

## 7. CONCLUSÕES

Esse foi a maior coorte de gestantes infectadas com chikungunya. CHIK durante a gestação não aumentou o risco para baixo peso ao nascer e prematuridade, ao invés, uma relação de proteção foi encontrada e nenhuma relação significativa foi vista para malformações congênitas. Nossos resultados não devem ser utilizados para concluir que a infecção chikungunya durante a gestação aja como um fator protetor para as condições do nascimento.

Nosso estudo estabeleceu um grande número de casos em três anos de livre circulação do vírus no Brasil e, portanto, contribui para a vigilância dos efeitos desse agente nas gestantes. Além disso, esse grande contingente de gestantes expressa a magnitude da infecção para esse grupo de risco, salientando os cuidados para esses casos que requerem atenção especial no atendimento pelos serviços de saúde. A emergência do vírus chikungunya nas Américas cria novos desafios para os sistemas de vigilância na região.

Este estudo apresenta limitações próprias ao uso de fonte de dados secundários do sistema de vigilância. Nós não tivemos acesso a dados sorológicos depois do nascimento ou depois da morte fetal/neonatal/materna, assim não conseguimos confirmar transmissão vertical e/ou relacionar as mortes com a infecção e nosso grupo de comparação não possuía registros de todas as variáveis encontradas no grupo de estudo, assim não pudemos testar o risco relativo para outras variáveis potencialmente importantes além da infecção materna.



## 8. REFERÊNCIAS

ABDELNABI, R., NEYTS, J., DELANG, L. Towards antivirals against chikungunya virus. **Antivir Res**, v. 121, 59–68, 2015.

ABDELNABI, R., NEYTS, J., DELANG, L. Chikungunya virus infections: time to act, time to treat. **Curr Opin Virol**, v. 24, p. 25–30, 2017.

ABERE, B. *et al.* Proteomic analysis of chikungunya virus infected microglial cells. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, 2012.

ABRAGAM, R. *et al.* Induction of Cytopathogenicity in Human Glioblastoma Cells by Chikungunya Virus. **PLoS ONE**. V. 8, n. 9, 2013.

ABRAHAM, R. *et al.* Nucleophosmin (NPM1)/B23 in the Proteome of Human Astrocytic Cells Restricts Chikungunya Virus Replication. **J Proteome Res**, v. 16, n. 11, p. 4144–4155, 2017.

AKAHATA, W. *et al.* A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. **Nat Med**, v. 16, n. 3, p. 334–338, 2010.

ALI OU ALLA, S., COMBE, B. Arthritis after infection with chikungunya virus. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 25, n. 3, p. 337–346, 2011.

ALI, U.; ISAHAK, I.; RAHMAN, M. M. Chikungunya confused with dengue in Malaysia: Clinical, serological and molecular perspective. **Internet Journal of Microbiology**, v. 9, n. 2, 2011.

AMINU, M. *et al.* Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. **BJOG**, 2014.

ARPINO, C., CURATOLO, P., REZZA, G. Chikungunya and the nervous system: What we do and do not know. **Rev Med Virol**, v. 19, n. 3, 121-129, 2009.

Babu, K.; Murthy, G. Chikungunya virus iridocyclitis in Fuchs heterochromic iridocyclitis. **Indian J Ophthalmol**, v. 60, n. 1, p. 73-74, 2012.

BANDEIRA, A. C. *et al.* Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine: A new perspective for diagnosis and implications for transmission. **IDCases**, v. 6, p. 100–103, 2016.

BAO, H. *et al.* Nonstructural protein 2 (nsP2) of Chikungunya virus (CHIKV) enhances protective immunity mediated by a CHIKV envelope protein expressing DNA Vaccine. **Viral Immunol**, v. 26, p. 75–83, 2013.

BIDLINGMAYER, W. L. The influence of environmental factors and physiological stage on flight patterns of mosquitoes taken in the vehicle aspirator and truck, suction, bait and New Jersey light traps. **J Med Entomol**, v. 11, n. 2, p. 119–146, 1974.

BLACKSELL, S. D. *et al.* Poor diagnostic accuracy of commercial antibodybased assays for the acute diagnosis of chikungunya infection. **Clin Vaccine Immunol**, v. 18, n. 10, p. 1773–1775, 2011.

BORGHERINI, G. *et al.* Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. **Clin Infect Dis**, v. 47, n. 4, p. 469–475, 2008.

BOUQUILLARD, E. *et al.* Rheumatic manifestations associated with chikungunya virus infection: a study of 307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). **Joint Bone Spine**, v. 85, n. 2, p. 207-210, 2018.

BOUQUILLARD, É., COMBE, B. A report of 21 cases of rheumatoid arthritis following Chikungunya fever. A mean follow-up of two years. **Joint Bone Spine**, v. 76, n. 6, p. 654–657, 2009.

**BRASIL.** MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA EXECUTIVA DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS. BRASIL. Sinan online manual de operação. 2.0 ed, 2012.

**BRASIL**, 2014. Ministério da Saúde. Procedimentos para notificação e investigação de casos suspeitos de febre de chikungunya. Brasília: Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde, 2014.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre por chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52, 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre por chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 49 de 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 26 de 2020 e Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA). Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Óbito. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Chikungunya: Manejo Clínico. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BROECKEL, R. *et al.* Nonhuman Primate Models of Chikungunya Virus Infection and Disease (CHIKV NHP Model). **Pathogens**, v. 4, n. 3, p. 662–681, 2015.

BROWN, J. E. *et al.* Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple “domestications” of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. **Proc R Soc B Biol Sci**, v, 278, n. 1212, p. 2446–2454, 2011.

BURT, F. J. *et al.* Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 4, p. 101-117, 2017.

BUSTOS, F. *et al.* An index cluster study of Chikungunya in Nicaragua with spatial and risk factor analyses (Abstract). 67th Annual Meeting, **ASTMH (American Society of Tropical Medicine and Hygiene)**, 2018;

CARDONA-CORREA, S. E. *et al.* Vertical transmission of chikungunya virus infection. Case Report. **Rev Chil Pediatr**, v. 88, n. 2, 2017.

CARLETTI, F. *et al.* Rapid detection and quantification of Chikungunya virus by a one-step reverse transcription polymerase chain reaction real-time assay. **Am J Trop Med Hyg**, v. 77, n. 3, p. 521–524, 2007.

CARRAL, L. *et al.* Chikungunya Virus Vaccine Candidates with Decreased Mutational Robustness Are Attenuated In Vivo and Have Compromised Transmissibility. **J Virol**, v. 93, n. 18, 2019.

CARRINGTON, L. B., SIMMONS, C. P. Human to mosquito transmission of dengue viruses. **Front Immunol**, v. 24, 2014.

CAVALCANTI, L. P. G. *et al.* Surveillance of deaths caused by arboviruses in Brazil: from dengue to chikungunya. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, 2017.

CAVIRINI, F., GAIBANI, P., PIERRO, A. M, *et al.* Chikungunya: an emerging and spreading arthropod-borne viral disease. **J Infect Dev Ctries**, v. 3, p. 744-752, 2009.

CHAAITANYA, I. K. *et al.* Role of pro-inflammatory cytokines and chemokines in chronic arthropathy in CHIKV infection. **Viral Immunol**, v. 24, n. 4, p. 265–271, 2011.

CHANG, A. Y. *et al.* Chikungunya Arthritis Mechanisms in the Americas. **Arthritis Rheumatol**, v. 70, n. 4, p. 585–593, 2018.

CHANG, L. J. *et al.* Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. **Lancet**, v. 384, p. 2046–2052., 2014.

CHEN, W. *et al.* Bindarit, an Inhibitor of Monocyte Chemotactic Protein Synthesis, Protects against Bone Loss Induced by Chikungunya Virus Infection. **J Virol**, v. 89, n. 1, p. 581–593, 2015.

CHOPRA, A. *et al.* Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 9, p. 2921–2922, 2008.

CHOW, A. *et al.* Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **J Infect Dis**, v. 203, n.2, p. 149–157, 2011.

CHU, H. *et al.* Deciphering the protective role of adaptive immunity to CHIKV/IRES a novel candidate vaccine against Chikungunya in the A129 mouse model. **Vaccine**, v. 31, n. 33, p. 3353–3360, 2013.

CHUA, C. L *et al.* The neutralizing role of IgM during early Chikungunya virus infection. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, 2017.

CHUA, C. L., CHAN, Y. F., SAM, I. C. Characterisation of mouse monoclonal antibodies targeting linear epitopes on Chikungunya virus E2 glycoprotein. **J Virol Methods**, n. 195, p. 126–133, 2014.

COFFEY, L. L., FAILLOUX, A. B., WEAVER, S. C. Chikungunya Virus–Vector Interactions. **Viruses**, v. 6, n. 11, p. 4628–4663, 2014.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. *et al.* Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 6, p. 1-20, 2018.

COUDERC, T. *et al.* A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. **PLoS Pathog**, v. 4, n. 2, 2008.

COUDERC, T. *et al.* Chikungunya virus infection of corneal grafts. **J Infect Dis**, v. 206, n. 6, p. 851–859, 2012.

CUNHA, R. V. D., TRINTA, K. S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, 2017.

CUNHA, R. V. *et al.* Seroprevalence of Chikungunya virus in a rural community of Brazil. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 1, 2017.

MILLER, D. P. *et al.* Survivor bias and risk assessment. **Eur Respir J**, v. 40, p. 530-532, 2012.

DAVIS, J. L., HODGE, H. M., CAMPBELL, W. E. Growth of chikungunya virus in baby hamster kidney cell (BHK-21-clone 13) suspension cultures. **Appl Microbiol**, v. 21, n. 2, p. 338–341, 1971.

DE ANDRADE, D.C. *et al.* Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: Long lasting burden of an acute illness. **BMC Infect Dis**, n. 10, 2010.

DE LAMBALLERIE, X. *et al.* On chikungunya acute infection and chloroquine treatment. **Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N**, v. 8, n. 6, p. 837–839, 2008.

DERRINGTON, S. M. *et al.* Mucocutaneous findings and course in an adult with Zika virus infection. **JAMA Dermatol**, v. 152, n. 6, p. 691-693, 2016.

DEZURE, A. D. *et al.* Whole-inactivated and virus-like particle vaccine strategies for Chikungunya virus. **J Infect Dis**, v. 214, n. 5, p. 497–499.

DHANWANI, R. *et al.* Characterization of Chikungunya virus infection in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: Role of apoptosis in neuronal cell death. **Virus Res**, v. 163, n. 2, p. 563-572, 2012.

DIALLO, M. *et al.* Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. **Am J Trop Med Hyg**, v. 60, n. 2, p. 281-286, 1999.

DIALLO, D. *et al.* Landscape ecology of sylvatic chikungunya virus and mosquito vectors in southeastern Senegal. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 6, 2012.

DIALLO, D. *et al.* Emergences of Chikungunya and Zika in Africa. **Global Emerging Health Threats**, p. 87-133, 2018.

DONALISIO, M. R., FREITAS, A. R. R., ZUBEN, A. P. B. V. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev Saude Publica**, 2017.

DOUGHTY, C. T. *et al.* Emerging Causes of Arbovirus Encephalitis in North America: Powassan, Chikungunya, and Zika Viruses. **Curr Neurol Neurosci**, v. 17, n. 2, 2017.

DUONG, V. *et al.* Reemergence of Chikungunya virus in Cambodia. **Emerg Infect Dis**, v. 18, n. 12, p. 2066-2069, 2012.

DUPUIS-MAGUIRAGA, L. *et al.* Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 3, 2012.

ESCOBAR, M. *et al.* Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 11, 2017.

ECONOMOPOULOU, A. *et al.* Atypical chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. **Epidemiol Infect**, v. 137, n. 4, p. 534–541, 2009.

EDELMAN, R. *et al.* Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. **Am J Trop Med Hyg**, v. 62, n. 6, p. 681–685, 2000.

EDWARDS, C. J. *et al.* Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. **J Clin Virol**, v. 39, n. 4, p. 271–275, 2007.

EDWARDS, T. *et al.* Analytical and clinical performance of a Chikungunya qRT-PCR for Central and South America. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 89, n. 1, p. 35–39, 2017.

ENSERIK, M. Chikungunya: No Longer a Third World Disease. **Science**, v. 318, p. 1960–1861, 2007.

EVANS-GILBERT, T. Case report: chikungunya and neonatal immunity: fatal vertically transmitted chikungunya infection. **AJTMH**, v. 96, n. 4, p. 913–915, 2017.

FALL, C. H. *et al.* Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). **Lancet Glob Health**, v. 3, n. 7, 2015.

FEOS, J., PIJLMANI, G. Alphavirus Infection: Host Cell Shut-Off and Inhibition of Antiviral Responses. **Viruses**, v. 8, n. 6, p. 166, 2016.

FISCHER, M., STAPLES, J. E. Chikungunya Virus Spreads in the Americas — Caribbean and South America, 2013–2014. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 63, n. 22, p. 500–501, 2014.

FONG, R. H. *et al.* Exposure of epitope residues on the outer face of the chikungunya virus envelope trimer determines antibody neutralizing efficacy. **J Virol**, v. 88, n. 24, p. 14364–14379, 2014.



FRITEL, X. *et al.* Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 16, n. 3, 2010.

GAIO, A. D. O. *et al.* Contribution of midgut bacteria to blood digestion and egg production in *Aedes aegypti* (diptera: Culicidae) (L.). **Parasit Vectors**. 2011.

GANESAN, K. *et al.* Chikungunya encephalomyeloradiculitis: Report of 2 cases with neuroimaging and 1 case with autopsy findings. **Am J Neuroradiol**, v. 29, n. 9, 1636-1637, 2008.

GARDNER, J. *et al.* Infectious chikungunya virus in the saliva of mice, monkeys and humans. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1-15, 2015.

GÉRARDIN, P. *et al.* Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. **PLoS Med**, v. 5, n. 3, 2008.

GÉRARDIN, P. *et al.* Predictors of chikungunya rheumatism: A prognostic survey ancillary to the TELECHIK cohort study. **Arthritis Res**, v. 15, n. 1, 2013.

GÉRARDIN, P. *et al.* Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: the CHIMERE cohort study on Reunion Island. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 7, 2014.

GO, Y. Y., BALASURIYA, U. B., LEE, C. K. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. **Clin Exp Vaccine Res**, v. 3, n. 1, p. 58–77, 2014.

GOPAKUMAR, H., RAMACHANDRAN, S. Congenital Chikungunya. **JCNON**, v. 1, n. 3, p. 155-1556, 2012.

GRANDADAM, M. *et al.* Chikungunya Virus, Southeastern France. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 910-913, 2011.

GRATZ, N. G. Critical review of the vector status of *Aedes albopictus*. **Med Vet Entomol**, v. 18, n. 3, p. 215-227, 2004.

GUBLER, D. J. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. **Arch Med Res**, v. 33, n. 4, p. 330-342, 2002.

GUDO, E. S., BLACK, J. F.; CLIFF, J. L. Chikungunya in Mozambique: A Forgotten History. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 11, 2016.

GUERBOIS, M. *et al.* Outbreak of Zika virus infection, Chiapas State, Mexico, 2015, and first confirmed transmission by *aedes aegypti* mosquitoes in the Americas. **J Infect Dis**, v. 14, n. 9, p. 1349–56, 2016.

GUILHERME, J. M. *et al.* Seroprevalence of five arboviruses in Zebu cattle in the Central African Republic. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 90, n. 1, p. 31–33, 1996.

HALLENGARD, D. *et al.* Novel attenuated Chikungunya vaccine candidates elicit protective immunity in C57BL/6 mice. **J Virol**, v. 88, n. 5, p. 2858–2866, 2014.

HALSTEAD, S, B. Reappearance of chikungunya, formerly called dengue, in the Americas. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 4, p. 557-561, 2015.

HARRISON, V. R. *et al.* Production and evaluation of a formalin-killed Chikungunya vaccine. **J Immunol**, v. 107, n. 3, p. 643–647, 1971.

HASSING, R. J. *et al.* Cross-reactivity of antibodies to viruses belonging to the Semliki forest serocomplex. **Eurosurveillance**, v. 15, n. 23, 2010.

HE, A. *et al.* The emerging Zika virus threat: a guide for dermatologists. **Am J Clin Dermatol**, v. 18, n. 2, p. 231-236, 2017.

HER, Z. *et al.* Active Infection of Human Blood Monocytes by Chikungunya Virus Triggers an Innate Immune Response. **J Immunol**, v. 184, n. 10, p. 5903–5913, 2010.

HO, P. S., NG., M. M., CHU, J. J. Establishment of one-step SYBR green-based real time-PCR assay for rapid detection and quantification of chikungunya virus infection. **Viol J**, 2010.

HOARAU, J.J. *et al.* Persistent Chronic Inflammation and Infection by Chikungunya Arthritogenic Alphavirus in Spite of a Robust Host Immune Response. **J Immunol**, v. 184, n. 10, p. 5914–5927, 2010.

HU, Z. *et al.* Role of Survivor Bias in Pancreatic Cancer Case-Control Studies. **Ann Epidemiol**, v. 26, n.1, p. 50-56, 2016

HUA, C.; COMBE, B. Chikungunya Virus-Associated Disease. **Curr Rheumatol Rep**, v.19, n. 11, 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.  
<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao.html>, 2018.

JAIN, J. *et al.* Evaluation of an immunochromatography rapid diagnosis kit for detection of chikungunya virus antigen in India, a dengue-endemic country. **Viol J**, v. 15, n. 1, 2018.

JAVELLE, E. *et al.* Clinical spectrum of post-chikungunya rheumatic musculoskeletal disorders and use of disease-modifying antirheumatic drugs to treat the chronic inflammatory entities: 6-year experience from Reunion Island. **BMC Infect Dis**, v. 14, n. 2, 2014.

JAVELLE, E. *et al.* Specific Management of Post-Chikungunya Rheumatic Disorders: A Retrospective Study of 159 Cases in Reunion Island from 2006–2012. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 3, 2015.

JOHNSON, B. W., RUSSELL, B. J. GOODMAN, C. H. Laboratory diagnosis of Chikungunya virus infections and commercial sources for diagnostic assays. **J Infect Dis**, v. 214, n. 5, p. 471–474, 2016.

JOSE, J., SNYDER, J. E, Kuhn R. J. A structural and functional perspective of alphavirus replication and assembly. **Future Microbiol**, v. 4, n; 7, p. 837-856, 2009.

JUDITH, D. *et al.* Species-specific impact of the autophagy machinery on Chikungunya virus infection. **EMBO Rep**, v. 14, n. 6, p. 534–544, 2013.

JUPP, P. G. *et al.* Laboratory vector studies on six mosquito and one tick species with chikungunya virus. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 75, n. 1, p. 15–19, 1981.

JUPP, P. G., MCINTOSHI, B. M. Aedes furcifer and other mosquitoes as vectors of chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. **J Am Mosq Control Assoc**, v. 6, n. 3, p. 415–420, 1990.

JURCZYK, P. *et al.* FRIL: A tool for comparative record linkage. **AMIA. Annual Symposium proceedings**, p. 440–4, 2008a.

KAM, Y. W. *et al.* Early neutralizing IgG response to Chikungunya virus in infected patients targets a dominant linear epitope on the E2 glycoprotein. **EMBO Mol Med**, v. 4, n. 4, p. 330–343, 2012.

KAM, Y. W. *et al.* Longitudinal analysis of the human antibody response to Chikungunya virus infection: Implications for serodiagnosis and vaccine development. **J Virol**, v. 86, n. 23, p. 13005–13015, 2012.

KARIUKI NJENGA, M. *et al.* Tracking epidemic chikungunya virus into the Indian Ocean from East Africa. **J Gen Virol**, v. 89, n. 11, p. 2754–2760, 2008.

KELVIN, A. A. *et al.* Inflammatory Cytokine Expression Is Associated with Chikungunya Virus Resolution and Symptom Severity. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 8, 2011.

- KHAN, A. H. *et al.* Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. **J Gen Virol**, v. 83, p. 3075-3084, 2002.
- KHAN, M. *et al.* Subunit vaccine formulations based on recombinant envelope proteins of Chikungunya virus elicit balanced Th1/Th2 response and virus-neutralizing antibodies in mice. **Virus Res**, v. 167, n. 2, p. 236–246, 2012.
- KHOURY, V. J., CAMILO, P. R. Chikungunya virus (CHIKV): what can be expected after the acute phase? **Reumatol Clin**, v. 12, n. 1, p. 1–3, 2016.
- KOWALZIK, S. *et al.* Characterisation of a chikungunya virus from a German patient returning from Mauritius and development of a serological test. **Med Microbiol Immunol**, v. 8, n. 7, p. 381–386, 2008.
- KRAEMER, M. U. G. *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. Albopictus*. **Elife**, 2015.
- KREJBICH-TROTOT, P. *et al.* Chikungunya virus mobilizes the apoptotic machinery to invade host cell defenses. **FASEB J**, v. 25, n. 1, p. 314-325, 2011.
- KRUTIKOV, M., MANSON, J. Chikungunya virus infection: an update on joint manifestations and management. **Rambam Maimonides Med J**, v. 7, n. 4, 2016.
- KULARATNE, S.A. *et al.* Epidemiology, Clinical Manifestations, and Long-Term Outcomes of a Major Outbreak of Chikungunya in a Hamlet in Sri Lanka, in 2007: A Longitudinal Cohort Study. **J Trop Med**, p. 1-6, 2012.
- LABEAUD, A. D., BASHIR, F., KING, C. H. Measuring the burden of arboviral diseases: the spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. **Popul Health Metr**, v. 9, 2011.
- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. **Emerg Infect Dis**, v. 13, n. 5, p. 764–767, 2007.

LAOPRASOPWATTANA, K. *et al.* Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal-fetal transmission, southern Thailand, 2009-2010. **Epidemiol Infect**, v. 144, n. 2, 2016.

LAURENT, P. *et al.* Development of a sensitive real-time reverse transcriptase PCR assay with an internal control to detect and quantify chikungunya virus. **Clin Chem**, v. 53, n. 8, p. 1408–1414, 2007.

LEDRANS, M. *et al.* Outbreak of chikungunya in the French Territories, 2006: lessons learned. Euro surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles. **European communicable disease bulletin**, v. 12, n. 9, 2007.

LENGLET, Y. *et al.* Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-foetale. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, v. 45, n. 6, 2006.

LIN, J. *et al.* Chikungunya Virus Infection Manifesting as Intermediate Uveitis. **Ocul Immunol Inflamm**, v. 26, n. 5, p. 680-682, 2018.

LJUNGBERG, K. *et al.* Vaccines against Chikungunya virus infection. **Chikungunya Virus**, p. 45-62, 2016.

LOKIREDDY, S., VEMULA, S., VADDE, R. Connective tissue metabolism in chikungunya patients. **Virolog J**, v. 5, n. 31, 2008.

LOURENCO-DE-OLIVEIRA, R., FAILLOUX, A. High risk for chikungunya virus to initiate an enzootic sylvatic cycle in the tropical Americas. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 6, 2017.

LUM, F. M., NG, L. F. Cellular and molecular mechanisms of chikungunya pathogenesis. **Antiviral Res**, v. 120, p. 165–174, 2015.

MAHENDRADAS, P. *et al.* Chikungunya virus iridocyclitis in Fuchs' heterochromic iridocyclitis. **Indian J Ophthalmol**, v. 58, n. 6, p. 545–547, 2010.

MAHENDRADAS, P., AVADHANI, K., SHETTY, R. Chikungunya and the eye: A review. **J Ophthalmic Inflamm Infect**, v. 3, n. 1, p. 1-9, 2013.

MALLILANKARAMAN, K. *et al.* A DNA vaccine against chikungunya virus is protective in mice and induces neutralizing antibodies in mice and nonhuman primates. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 1, 2011.

MARIMOUTOU, C. *et al.* Chikungunya infection: Self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. **Clin Microbiol Infect**, v. 21, n. 7, p. 688–693, 2015.

MARTÍ-CARVAJAL, A. *et al.* Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 12, n. 6, 2017.

MASCARENHAS, M. A scoping review of published literature on chikungunya virus. **PLoS One**, v. 13, n. 11, 2018.

MATHEW, A. J. *et al.* Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individuals 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: A population based observational study. **Int J Clin Pract**, v. 65, n. 12, p. 1306–1312, 2011.

MATHEW, A. J. *et al.* Chikungunya infection: a global public health menace. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 17, n. 2, 2017.

MAZAUD, R. *et al.* Acute neurologic and sensorial disorders indengue and Chikungunya fever. **Bull Soc Pathol Exot Filiales**, v. 64, n. 1, p. 22-30, 1971.

MCCARTHY, M. K., MORRISON, T. E. Chronic chikungunya virus musculoskeletal disease: What are the underlying mechanisms? **Future Microbiol**, v. 11, n. 3, p. 331–334, 2016.

MCINTOSHI, B. M. *et al.* Further studies on the chikungunya outbreak in Rhodesia. I. Mosquitoes, wild primates and birds in relation to the epidemic. **Ann Trop Med Parasitol**, v. 58, p. 45–51, 1964.

MCREE, A.W. *et al.* Chikungunya virus in the Entebbe area of Uganda: Isolations and epidemiology. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 65, n. 2, p. 152-168, 1971.

MEDLOCK JOLYON, M. *et al.* Analysis of the potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the United Kingdom. **J Vector Ecol**, v. 31, n. 2, p. 292-304, 2006.

MEHTA, R. *et al.* The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review. **Rev Med Virol**, v. 28, n. 3, 2018.

MELTON, J. V. *et al.* Alphavirus 6K proteins form ion channels. **J Biol Chem**, v. 277, n. 49, p. 46923–46931, 2002.

MERCADO, M. *et al.* Renal involvement in fatal cases of chikungunya virus infection. **J Clin Virol**, n. 103, p. 16–18, 2018.

METZ, S. W. *et al.* Functional processing and secretion of Chikungunya virus E1 and E2 glycoproteins in insect cells. **Virol J**, 2011.

METZ, S.W. *et al.* Chikungunya virus-like particles are more immunogenic in a lethal AG129 mouse model compared to glycoprotein E1 or E2 subunits. **Vaccine**, v. 31, n. 51, p. 6092–6096, 2013.

MICHLMAYR, D. *et al.* Comprehensive innate immune profiling of chikungunya virus infection in pediatric cases. **Mol Syst Biol**, v. 14, n. 8, 2018.

MORO, M. L. *et al.* Long-term chikungunya infection clinical manifestations after an outbreak in Italy: a prognostic cohort study. **J Infect**, v. 65, n. 2, p. 165–172, 2012.



MUSSO, D. *et al.* Detection of chikungunya virus in saliva and urine. **Virol J**, v. 13, n. 1, p. 102, 2016.

MUTHUMANI, K. *et al.* Rapid and long-term immunity elicited by DNA encoded antibody prophylaxis and DNA vaccination against Chikungunya virus. **J Infect Dis**, v. 214, n. 3, p. 369–378, 2016.

NAKKHARA, P. *et al.* Risk factors for symptomatic and asymptomatic chikungunya infection. **T Roy Soc Trop Med H**, v. 107, n. 2, 2013.

NEYMAN, J. Statistics: servant of all sciences. **Science**, 1955.

Hill G, Connelly J, Hébert R, *et al.* Neyman's bias re-visited. **J Clin Epidemiol**, v. 56, p. 293-296, 2003.

NG, D. H. L. *et al.* Correlation of clinical illness with viremia in Zika virus disease during an outbreak in Singapore. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, 2018.

NG, L. F. P. *et al.* IL-1, IL-6, and RANTES as Biomarkers of Chikungunya Severity. **PLoS ONE**, v. 4, n. 1, 2009.

NIEDRIG, M. *et al.* Find the right sample: A study on the versatility of saliva and urine samples for the diagnosis of emerging viruses. **BMC Infect Dis**, v. 18, n. 1, p. 707, 2018.

NUNES, M. R. T. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in **Brazil**. **BMC Med**, v. 13, 2015.

OLIVEIRA, R. M. A. B. *et al.* Maternal and infant death after probable vertical transmission of chikungunya virus in Brazil – case report. **BMC Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p.333, 2018.

PAL, P. *et al.* Chikungunya Viruses That Escape Monoclonal Antibody Therapy Are Clinically Attenuated, Stable, and Not Purified in Mosquitoes. **J Virol**, v. 88, n. 15, p. 8213–8226, 2014.

PANNING, M. *et al.* Performance of the RealStar Chikungunya virus real-time reverse transcription-PCR kit. **J Clin Microbiol**, v. 47, n. 9, p. 3014–3016, 2009.

PAQUET, C. *et al.* Chikungunya outbreak in Reunion: epidemiology and surveillance, 2005 to early January 2006. **Euro Surveill**, v. 11, n. 2, 2006.

PARIDA, M. M. *et al.* Rapid and real-time detection of Chikungunya virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. **J Clin Microbiol**, v. 45, n. 2, p. 351–357, 2007.

PASSI, G., KHAN, Y. Z., CHITNIS, D. S. Chikungunya infection in neonates. **Indian Pediatr**, v. 45, n. 3, p. 240-242, 2008.

PASTORINO, B. *et al.* Development of a TaqMan RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. **J Virol Methods**, v. 124, n. 1, p. 65–71, 2005.

PAULMAN, P. M., MCLELLAN, R. Varicella during pregnancy: the timing of effective treatment. **J Am Board Fam Pract**, v. 3, n. 2, 1990.

PEDRAZA, D. F. Qualidade do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc): análise crítica da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2729–2737, out. 2012b.

PIMENTAL, R., SKEWESRAMM, R., MOYA, J. Chikungunya in the Dominican Republic: lessons learned in the first six months. *Rev Panam Salud Publica*. **Pan Am J Public Health**, v. 36, n. 5, p. 336–341, 2014.

PINTO JUNIOR, V. L. *et al.* Zika virus: a review to clinicians. **Acta Med Port**, v. 28, n. 6, p. 760-765, 2015.

PLANTE, K. *et al.* Novel chikungunya vaccine candidate with an IRES-based attenuation and host range alteration mechanism. **PLoS Pathog**, v, 7, n. 7, 2011.

POO, Y. S. *et al.* Multiple Immune Factors Are Involved in Controlling Acute and Chronic Chikungunya Virus Infection. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 12, 2014.

**Portal da Saúde do Brasil.** Boletim Epidemiológico. <http://portalsaude.saude.gov.br/>. 2015.

POWERS, A. M. *et al.* Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. **J Virol**, v. 75, n. 21, p. 10118-10131, 2001.

POWERS, A. M, LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: Re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J Gen Virol**, v. 88, n. 9, p. 2363–2377, 2007.

PRINCE, H. E. *et al.* Chikungunya virus RNA and antibody testing at a National Reference Laboratory since the emergence of Chikungunya virus in the Americas. **Clin Vaccine Immunol**, v. 22, n. 3, p. 291–297, 2015.

PRUETZ, J. D., SOCHA, A., KANTE, D. New Range Record for the Lesser Spot-nosed Guenon (*Cercopithecus petaurista*) in Southeastern Senegal. **Am J Primatol**, n. 7, p. 64–66, 2010.

RAJAPAKSE, S., RODRIGO, C., RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 104, n. 2, p. 89–96, 2010.

RAMFUL, D. *et al.* Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. **Pediatr Infect Dis J**, v. 26, n. 811-815, 2007.

REIN, N. V. *et al.* Suspected survivor bias in case-control studies: stratify on survival time and use a negative control. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 2, p. 232-325, 2014.

RENAULT, P. *et al.* A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. **Am J Trop Med Hyg**, v, 77, n. 4, 2007.

REDDY, V. *et al.* Utility of IgM ELISA, TaqMan real-time PCR, reverse transcription PCR, and RT-LAMP assay for the diagnosis of Chikungunya fever. **J Med Virol**, v. 84, n.11, p. 1771–1778, 2012.

REDDY, V. *et al.* Correlation of plasma viral loads and presence of Chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute Chikungunya virus infection. **J Med Virol**, v. 86, n. 8, p. 1393–1401, 2014.

REZZA, G. *et al.* Infection with chikungunya virus in Italy: An outbreak in a temperate region. **Lancet**, v. 370, p. 1840–1846, 2007.

ROBILLARD, P. Y. *et al.* Vertical maternal fetal transmission of chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. **Presse Med**, v. 35, p. 785–788, 2006.

ROBIN, S. Neurologic Manifestations of Pediatric Chikungunya Infection. **J Child Neurol**, v. 23, n. 9, 2008.

ROBILARD, P. *et al.* Transmission verticale materno-foetale du virus chikungunya. **Presse Med**, 2006.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 49, n. 1, p. 28–32, 1955.

RODRIGUES, F. N. *et al.* Epidemiology of chikungunya virus in Bahia, Brazil, 2014–2015. **PLoS Curr**, v. 1, n. 8, 2016.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Prevalence of post-chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care Res**, v. 68, n. 12, p. 1849–1845, 2016.

RODRÍGUEZ-MORALES, A. J. Zika: the new arbovirus threat for latin america. **J Infect Dev Ctries**, v. 9, n. 6, p. 684–685, 2015.

ROOSENHOFF, R., ANFASA, F., MARTINA, B. The pathogenesis of chronic chikungunya: evolving concepts. **Fut Virol**. V. 11, n. 1, p. 61–77, 2016.

ROQUES, P. *et al.* Attenuated and vectored vaccines protect nonhuman primates against Chikungunya virus. **JCI Insight**, v. 2, n. 6, 2017.

ROY, C. J. *et al.* Chikungunya vaccine candidate is highly attenuated and protects nonhuman primates against telemetrically monitored disease following a single dose. **J Infect Dis**, v. 209, n. 12, p. 1891–1899, 2014.

RUDD, P. A. *et al.* Effective cutaneous vaccination using an inactivated chikungunya virus vaccine delivered by Foroderm. **Vaccine**, v. 33, p. 5172-5189, 2015.

SALCEANU, S. O, RAMAN, V. Recurrent chikungunya retinitis. **BMJ Case Rep**, 2018.

SAM, I. C. *et al.* Updates on chikungunya epidemiology, clinical disease, and diagnostics. **Vector Borne Zoonotic Dis**, v. 15, n. 4, p. 223-230, 2015.

SARASWAT, S. *et al.* Expression and characterization of yeast derived Chikungunya virus like particles (CHIK-VLPs) and its evaluation as a potential vaccine candidate. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 7, 2016.

SCHAFFNER, F. *et al.* Development of guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe. **Parasites and Vectors**, v. 6, n. 209, 2013.

SCHILTE, C. *et al.* Type I IFN controls chikungunya virus via its action on nonhematopoietic cells. **J Exp Med**, v. 207, n. 2, p. 429–442, 2010.

SCHILTE, C. *et al.* Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, 2013.

SCHNELL R., BACHTELE T, REIHER J. Privacy-preserving record linkage using Bloom filters. **BMC Med Inform Decis Mak**, v. 9, n. 41, p. 1-11, 2009.

SENANAYAKE, M. P. *et al.* Vertical transmission in chikungunya infection. **Ceylon Med J**, v. 54, n. 2, p. 47-50, 2009.

SHARMA, S. K., JAIN, S. Chikungunya: a rheumatologist's perspective. **Int J Rheum Dis**, v. 21, n. 3, p. 584–601, 2018.

SHENOY, S., PRADEEP, G. C. Neurodevelopmental outcome of neonates with vertically transmitted Chikungunya fever with encephalopathy. **Indian Pediatr**, v. 49, n. 3, p. 238-240, 2012.

SILVA, L. A., DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 737–749, 2017.

SIMIÃO, A. R. *et al.* A major chikungunya epidemic with high mortality in northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 52, 2019.

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

SIMON, F., TOLOU, H., JEANDEL, P. The unexpected chikungunya outbreak. **Rev Med Interne**, v. 27, p. 437-441, 2006.

SISSOKO, D. *et al.* Outbreak of Chikungunya fever in Mayotte, Comoros archipelago, 2005-2006. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 2, 2008.

SMITH, S. A. *et al.* Isolation and characterization of broad and ultrapotent human monoclonal antibodies with therapeutic activity against chikungunya virus. **Cell Host Microbe**, v. 18, n. 1, p. 86-95, 2015.

SNYDER, A. J., MUKHOPADHYAY, S. The alphavirus E3 glycoprotein functions in a clade-specific manner. **J Virol**, v. 86, p.13609–13620, 2012.

SNYDER, J. E. *et al.* Functional characterization of the alphavirus TF protein. **J Virol**, v. 87, n. 15, p. 8511–8523, 2013.

SOLIGNAT, M. *et al.* Replication cycle of chikungunya: a re-emerging arbovirus. **Virology**, v. 393, n. 2, p. 183–197, 2009.

SOURISSEAU, M. *et al.* Characterization of reemerging chikungunya virus. **PLoS Pathog**, v. 3, n. 6, p. 804–817, 2007.

SPADARO, A. *et al.* The role of Interleukin-12 in immune-mediated rheumatic diseases. **Reumatismo**, v. 54, n. 2, 2011.

STAPLES, J. E., BREIMAN, R. F., POWERS, A. M. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am**, v. 49, n. 6, p. 942–948, 2009.

TAKSANDE, A., VILHEKAR, K. Y. Neonatal chikungunya infection. **J Prevention & Infection Control**, v. 1, n. 1, p. 8, 2015.

TAN, J. L. *et al.* An integrated lab-on-chip for rapid identification and simultaneous differentiation of tropical pathogens. **PLoS Negl Trop Dis**, 2014.

TANABE, I. S. B. *et al.* Cellular and Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 8, 2018.

TANAY, A. Chikungunya virus and autoimmunity. **Curr Opin Rheumatol**, v. 29, n. 4, p. 389–393, 2017.

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Res**, v. 99, n. 3, p. 345–370, 2013b.

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 1, 2013a.

THIRUVENGADAM, K. V., KALYANASUNDARAM, V., RAJGOPAL, J. Clinical and pathological studies on chikungunya fever in Madras city. **Indian J Med Res**, v. 53, n. 8, p. 729-744, 1965.

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

TORRES, J. R. *et al.* Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. **Int J Infect Dis**, 2016.

TOURET, Y. *et al.* Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. **Presse Med**, n. 35, p. 1656–1658, 2006.

TOWNSON, H., NATHAN, M. B. Resurgence of chikungunya. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 102, n. 4, p. 308-309, 2008.

TRETYAKOVA, I. *et al.* DNA vaccine initiates replication of live attenuated chikungunya virus in vitro and elicits protective immune response in mice. **J Infect Dis**, v. 209, N. 12, p. 1882–1890, 2014.

TSETSARKIN, K, A. *et al.* A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathog**, v. 3, n. 7, 2007.



ULLOA-PADILLA, J. P. *et al.* Ocular Symptoms and Signs of Chikungunya Fever in Puerto Rico. **P R Health Sci. J**, v 37, n. 2, p. 83-97, 2018.

UMMUL HANIAH, A. *et al.* Development and evaluation of a one-step SYBR-Green I-based real-time RT-PCR assay for the detection and quantification of Chikungunya virus in human, monkey and mosquito samples. **Trop Biomed**, v. 27, n. 3, p. 611–623, 2010.

VAZEILLE, M. *et al.* Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. **PLoS One**, v. 2, n. 11, 2007.

VENUGOPLAN, A., GHORPADE, R. P., CHOPRA, A. Cytokines in Acute Chikungunya. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, 2014.

VIENNETI, E. *et al.* Assessing the threat of chikungunya virus emergence in Australia. **Commun Dis Intell Q Rep**, v. 37, n. 2, p. 136-143, 2013.

VIJAYAN, V., SUKUMARAN, S. Chikungunya virus disease: an emerging challenge for the rheumatologist. **J Clin Rheumatol**, v. 22, n. 4, p. 203–211, 2016.

VILLAMIL-GOMEZ, W. *et al.* Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. **J Trop Pediatr**, v. 61, n. 5, p. 386–392, 2015.

VILLAMIL-GOMEZ, W. E. *et al.* Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. **Int J Infect Dis**, 2016.

VOGELS, C. B. F. *et al.* Arbovirus coinfection and co-transmission: A neglected public health concern? **PLOS Biol**, v. 17, n. 1, 2019

VOSS, J. E. *et al.* Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. **Nature**, v. 468, n. 7324, p. 709–712, 2010.

VOURC'H, G. *et al.* Chikungunya antibodies detected in non-human primates and rats in three Indian Ocean islands after the 2006 ChikV outbreak. **Vet Res**, n. 45, p. 1–5, 2014.

VU, D. M., JUNGKIND, D., LABEAUD, A. D. Chikungunya virus. **Clin Lab Med**, v. 37, n. 2, p. 371-382, 2017.

WAYMOIUTH, H. E., ZOUTMAN, D. E., TOWHEED, T. E. Chikungunya-related arthritis: case report and review of the literature. **Semin Arthritis Rheum**, v. 43, n. 2, p. 273–278, 2013.

WEAVER, S. C., LECUIT, M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. **N Engl J Med**, v. 372, n. 13, p. 1231–1239, 2015.

WEGER-LUCARELLI, J. *et al.* Identifying the role of e2 domains on alphavirus neutralization and protective immune responses. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 10, 2015.

WEINBREN, M. P., HADDOW, A. J., WILLIAMS, M. C. The occurrence of Chikungunya virus in Uganda. I. Isolation from mosquitoes. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 52, n. 3, p. 253–257, 1958.

WIKAN, N. *et al.* Chikungunya virus infection of cell lines: Analysis of the east, central and south African lineage. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, 2012.

YACTOYO, S. *et al.* Epidemiology of chikungunya in the Americas. **J Infect Dis**, v. 214, n. 5, p. 441-445, 2016.

YAMANISHI, H., SAWAYAMA, T., MATSUMURA, T. Multiplication of chikungunya virus in male *Culex pipiens molestus*. **Jap J Sanit Zool**, v. 31, n. 1, p. 69-70, 1980.

YAP, G. *et al.* Evaluation of chikungunya diagnostic assays: differences in sensitivity of serology assays in two independent outbreaks. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, n. 7, 2010.

YASEEN, H. M. *et al.* Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. **BMC Musculoskelet Disord**, n. 15, 2014.

YIUWING, K. *et al.* Sero-prevalence and crossreactivity of Chikungunya virus specific anti-E2EP3 antibodies in arbovirus-infected patients. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 1, 2015.

## 9. ANEXOS

### 9.1 Carta de Encaminhamento de Emenda a Projeto



Universidade de Brasília

---

#### Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina

##### Carta de Encaminhamento de Emenda a Projeto

Senhor (a) Coordenador (a):

Encaminhamos para análise e conhecimento desse Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos a(s) seguinte (s) alteração (es) no projeto **Fatores associados a ocorrência de óbito por chikungunya no Brasil**, registro na Plataforma Brasil – CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) N° **81903317.9.0000.5558**.

##### Alterações:

Foram alterados os itens 3.2 objetivos específicos (inclusão de mais um objetivo) e 4- Metodologia para descrever o objetivo novo, conforme detalhamento nos anexos I e II.

##### Justificativas:

A inclusão deste objetivo contribuirá para avaliar a importância de chikungunya no grupo específico de gestantes e seus possíveis desfechos relacionados a óbito, baixo peso ao nascer e malformações congênitas no Brasil.

##### Documentos anexados:

Anexo I - Objetivos e metodologia adicionados ao estudo original;

Anexo II - Termo de responsabilidade de uso de dados nominais provenientes de bancos de dados dos Sistemas de Informação em Saúde do Ministério da Saúde.

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Fatores associados a ocorrência de óbito por chikungunya no Brasil

**Pesquisador:** LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 81903317.9.0000.5558

**Instituição Proponente:** Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis - DEVIT

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.468.317

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de solicitação de emenda ao projeto original, incluindo um estudo de coorte histórica envolvendo gestantes diagnosticadas com chikungunya.

**Objetivo da Pesquisa:**

Em adição aos objetivos da pesquisa original, os proponentes da emenda pretendem investigar possíveis efeitos da febre de chikungunya sobre os desfechos perinatais.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Para executar a coorte, será necessário gerar um banco de dados intermediário correlacionando SINAN, SINASC, SIM e GAL, incluindo dados nominais. Portanto, o risco adicional é a divulgação acidental de informações pessoais das pacientes.

O benefício indireto é a geração de dados epidemiológicos sobre o impacto da doença na gravidez no Brasil.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A emenda não apresenta problemas de natureza ética e os benefícios potenciais são claros.

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

O termo de concordância do Ministério da Saúde já compreende as bases de dados e objetivos do projeto, sem prejuízo para a emenda. Além disso, a proponente apresentou termo adicional sobre a custódia de dados nominais, detalhando os cuidados para proteção deles e procedimento de

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.468.317

anonimização para o banco final após o cruzamento de dados.

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

Não havendo pendências ou recomendações, pronuncio-me pela aprovação, salvo melhor juízo deste colegiado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado CEP/FM reunido em 26/08/2019 no auditório da Faculdade de Medicina optou pela aprovação da Emenda.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1368369_E1.pdf	30/05/2019 09:12:53		Aceito
Outros	CARTA_ENCAM_EMENDA_PROJETO.pdf	30/05/2019 09:11:30	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recurso.pdf	21/02/2018 06:26:33	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	termo_concordancia.pdf	21/02/2018 06:26:16	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	termo_responsab_dados_nom.pdf	21/02/2018 06:25:52	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Livia_projeto_final_11_12_2017.pdf	14/12/2017 09:18:50	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	carta_enc_14_12_2017.pdf	14/12/2017 09:16:34	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria_11_12_2017.pdf	11/12/2017 17:22:54	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	Resumo_11_12_2017.pdf	11/12/2017 17:16:59	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	Decl_respons_11_12_2017.pdf	11/12/2017 17:11:13	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_MS_LCVF.pdf	16/11/2017 15:32:27	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	Curriculo_Elisabeth.pdf	13/11/2017 16:55:08	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito
Outros	Curriculo_livia.pdf	10/11/2017 14:34:55	LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900  
 UF: DF Município: BRASÍLIA  
 Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br



UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.468.317

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASÍLIA, 24 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**  
**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** ceptm@unb.br



## 9.2 Submissão do artigo para revista

Journal of Clinical Epidemiology

### Chikungunya virus infection during pregnancy and birth: a retrospective observational cohort study from the largest epidemic in Brazil

--Manuscript Draft--

**Manuscript Number:**

**Article Type:**

Original article

**Keywords:**

chikungunya; pregnancy; infection; virus; vertical transmission

**Corresponding Author:**

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti  
Departamento de Saude Comunitaria da Faculdade de Medicina da UFC Fortaleza, Ceará BRAZIL

**First Author:**

Roberto Jorge Colares Duarte Filho, Msc student

**Order of Authors:**

Roberto Jorge Colares Duarte Filho, Msc student

Lívia Carla Vinhal Frutuoso, PhD

Guilherme Sousa Ribeiro, PhD

André Ricardo Ribas Freitas, PhD

Bruno Fales, student of Medicine

Carlos Henrique Alencar, PhD

Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

**Manuscript Region of Origin:**

South America

**Abstract:**

Objective

Investigate the association between maternal CHIKV infection and child adverse outcomes regarding birth conditions (prematurity, low weight at birth and malformations).

Study Design

We linked the countrywide, population-based dataset of laboratory-confirmed CHIK cases reported to Brazil's Notifiable Diseases Information System (SINAN) to the national dataset records of offspring (SINASC). We select a non-linked comparison group of live births using the same database and then assessed the relationship between laboratory-confirmed CHIK infection during pregnancy and adverse birth outcomes.

Results

A total of 3,332 cases of maternal CHIK were confirmed, with 3,262 live births, four maternal deaths, 35 fetal

deaths, and 31 neonatal deaths, and a 6,586 live births non- linked comparison group. The maternal diagnosis of the infection showed a protective relationship with low birth weight (RR = 0.65, 95%CI = 0.56-0.76,  $p < 0.001$ ) and premature birth (RR = 0.72, 95% CI = 0.63-0.82,  $p < 0.001$ ); for the outcome of congenital malformations, no statistical relationship was found (95%CI = 0.83-1.97  $p=0,262$ ).

#### Conclusion

CHIK during pregnancy had a protective relation with low birth weight and prematurity. Thus, our results should not be utilized to conclude that maternal CHIKV infection during pregnancy is a protective factor for neonates.

#### **Suggested Reviewers:**

Julio Croda  
FIOCRUZ: Fundacao Oswaldo Cruz juliocroda@gmail.com  
Expert

Rivaldo Cunha rivaldo.cunha@fiocruz.br expert

Carlos Brito cbritoc@gmail.com expert

María Escobar, PHD  
Fundación Clínica Valle del Lili: Fundacion Valle del Lili mayaev@hotmail.com  
Expert

Jaime R Torres, PHD  
instituto de medicina tropical da Venezuela torresj@iname.com  
expert

#### **Opposed Reviewers:**