



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**DAYSE APARECIDA DE OLIVEIRA BRAGA**

**INQUÉRITO SOROEPIDEMIOLÓGICO SOBRE CHIKUNGUNYA, DENGUE E  
ZIKA NO MUNICÍPIO DE QUIXADÁ, CEARÁ**

**FORTALEZA  
2020**

DAYSE APARECIDA DE OLIVEIRA BRAGA

INQUÉRITO SOROEPIDEMIOLÓGICO SOBRE CHIKUNGUNYA, DENGUE E ZIKA  
NO MUNICÍPIO DE QUIXADÁ, CEARÁ

Dissertação apresentada à Coordenação do 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 Infectoparasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar

Co-orientador: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti

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)

---

- B793i Braga, Dayse Aparecida de Oliveira.  
Inquérito Soroepidemiológico sobre Chikungunya, Dengue e Zika no Município de Quixadá, Ceará /  
Dayse Aparecida de Oliveira Braga. – 2020.  
119 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, , Fortaleza, 2020.  
Orientação: Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar.  
Coorientação: Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti.
1. Arboviroses. 2. Estudos Soroepidemiológicos. 3. Dengue. 4. Zika Vírus. 5. Chikungunya. I. Título.  
CDD
-

DAYSE APARECIDA DE OLIVEIRA BRAGA

INQUÉRITO SOROEPIDEMIOLÓGICO SOBRE CHIKUNGUNYA, DENGUE E ZIKA  
NO MUNICÍPIO DE QUIXADÁ, CEARÁ

Dissertação apresentada à Coordenação do 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 Infectoparasitárias.

Aprovada em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Caroline Mary Gurgel Dias Florêncio  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Izabel Letícia Cavalcante Ramalho  
Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN-CE)

*A Deus,  
Aos meus pais, Helionardo e Dalva,  
A minha irmã, Jéssica Dávila,  
Ao meu companheiro, Fernando.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, minha fortaleza, que, com sua infinita bondade, me abençoou, foi meu sustento e guiou meus passos até aqui.

Aos meus pais, Francisco Helionardo Nogueira Braga e Maria Dalva Nascimento de Oliveira, que são meu alicerce e meu equilíbrio, que me ajudaram bastante durante esses últimos meses (e sabemos que não foi nada fácil). O fato de nossa família ser tão unida e de vivermos num teto cheio de amor, deixou a caminhada mais fácil e prazerosa. Obrigada por tanto, Painho e Mainha! A minha irmã, Jéssica Dávila Oliveira Braga, que acredita mais em mim do que eu mesma, que é minha melhor amiga e me protege com unhas e dentes de tudo e de todos. Obrigada por sempre segurar minha mão! Ao meu amor, Fernando Douglas Benevides, por todo companheirismo, compreensão e por todo apoio. Como sempre digo: a vida é mais leve graças a você. Obrigada!

Ao meu super orientador, Dr. Carlos Henrique Alencar, o qual sou fã, por ter aceitado me orientar, por compreender minhas limitações, por todas as críticas construtivas, pela sua disponibilidade e por ter me ensinado tanto. A você, todo meu respeito e admiração.

Ao Dr. Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti, por todo apoio durante a pesquisa, por toda paciência, ensinamentos e por sua grande contribuição a esse estudo.

À querida Kalline Almeida, cuja gratidão que tenho é impossível descrever em palavras. Sem você, muita coisa não teria dado certo. Obrigada pela ajuda, disponibilidade e por todos os ensinamentos.

À minha amiga Mayalle Melo, que, sem ela, eu estar nesse mestrado não seria possível. Obrigada por todo apoio e amizade desde o processo seletivo do mestrado. Ao meu amigo Carlos Eduardo Paiva, que viveu muitas tensões da vida de pós-graduando juntamente comigo. Obrigada pela sua amizade e por me acolher tão bem durante esse período.

À Secretaria de Saúde de Quixadá, juntamente com a 8ª Microrregional de Saúde de Quixadá, que deram todo o suporte necessário durante o período de coleta de dados e foram super solícitos em solucionar os percalços encontrados no caminho.

À equipe do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará, por ter cedido a estrutura para a realização desse trabalho, por toda gentileza, apoio e ensinamentos. Em especial: Antonia Francisneide Oliveira Dutra (“Loira”), Dra. Izabel Letícia Cavalcante Ramalho, Dra. Vânia Angélica Feitosa Viana e Dra. Jaqueline Souto Vieira Burgoa, por deixarem minhas semanas de análises mais cheias de conhecimentos e alegres.

À Dra. Izabel Letícia Cavalcante Ramalho, por ter me proporcionando tanto aprendizado. Obrigada pela sua gentileza em compartilhar conhecimentos, pelo seu incentivo, apoio, carinho e por ter o coração tão bom.

À minha “banca”, minhas colegas de mestrado Alesandra Café, Débora Bezerra, Dorotheia Teixeira e Mariana Costa, pela parceria nos trabalhos, pelos momentos de convívio, trocas de conhecimentos, experiências e pelos sofrimentos do mestrado. Tê-las comigo durante esse período foi muito prazeroso.

Aos meus companheiros de coleta de dados, Clemilson Paiva, Silveria Gomes e às técnicas em enfermagem, Luana Monte e Imaculada Viana, foi muito bom bater todas as metas com vocês.

Aos meus padrinhos, Aparecida Oliveira e Meira Rabelo, por todo apoio e acolhimento. Aos meus tios, Cristiane Borges e Marcolino Borges e ao seu filho Cristian Oliveira, por toda ajuda. A vocês, meu eterno agradecimento.

À CAPES, pela manutenção da bolsa e pelo apoio financeiro durante esses meses.

À FUNCAP, pelo financiamento da pesquisa, por meio do edital 01/2017 - SUS/PPSUS-CE FUNCAPSESA-Decit/SCTIE/MS-CNPq e ao CNPQ por meio do edital MCTIC/CNPq 28/2018.

A todos aqueles que de algum modo contribuíram para a realização desse trabalho e que torceram por mim, toda a minha gratidão.

## RESUMO

As arboviroses configuram um problema de saúde pública no mundo e pesquisas que busquem identificar fatores associados à sua ocorrência contribuem para um melhor entendimento da sua transmissão e podem auxiliar na conduta de intervenções específicas. Este estudo objetivou analisar a soroprevalência de dengue/Zika e chikungunya e seus possíveis fatores associados, na cidade de Quixadá-CE, assim como identificar os padrões de distribuição espacial dos casos positivos. Foi realizado um estudo transversal do tipo inquérito no período de junho de 2018 a dezembro 2019 no município de Quixadá, Ceará. Para iniciar o estudo foram selecionadas residências e todos os seus moradores foram convidados a participar da pesquisa por meio da aplicação de um questionário e da coleta de 10ml de sangue. As amostras foram transportadas para o Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará em Fortaleza, onde foram analisadas pelo teste sorológico de ELISA. Os dados foram digitados no programa EpiInfo 7.2 e a análise realizada no programa Stata 15.1. A análise espacial dos casos foi realizada através da densidade de Kernel, pelo programa Arcgis 9.2. Foram analisadas 409 amostras, sendo que 70,7% (n=289) foram soropositivos para a exposição prévia ao CHIKV e 97,8% (n=400) à exposição prévia a DENV/ZIKV. Maior soropositividade para DENV/ZIKV observou-se no sexo feminino (98,5%). O sintoma mais frequente foi a dor articular (274; 68,5%). Houve relato de 240 (58,7%) de já ter tido chikungunya e 281 (68,7%) referiram alguma arbovirose (dengue, chikungunya ou Zika). O sintoma mais frequente foi a dor articular (242; 83,7%). Observou-se duas áreas de alta densidade de casos de dengue/Zika e uma de média densidade, na região central do município. Maior soropositividade para CHIKV foi encontrada em participantes do sexo feminino (75,5% - 206/273), na faixa etária de 31 a 60 anos (75,0% - 162/216), naqueles com renda familiar mensal menor que um salário mínimo (89,5% - 34/38), em donas de casa (87,5% - 56/64), e naqueles com escolaridade até o ensino fundamental (75,0% - 99/132). O sexo feminino apresentou maior soroprevalência de CHIKV (RP=1,23; IC95%: 1,06-1,43; p=0,003), bem como a rigidez matinal (RP=1,24; IC95%: 1,09-1,43; p<0,001). Após o ajuste por faixa etária com regressão hierárquica de Poisson, a única variável que se manteve associada foi a rigidez matinal (RP=1,20; IC95%: 1,06–1,37; p<0,001). Uma área de alta densidade de casos de chikungunya e duas áreas de média densidade foram observadas, na região central do município, próximas umas às outras. Os dados do estudo mostram uma hiperendemicidade de arboviroses em Quixadá-CE, indicando que houve uma circulação contínua e abrangente dos vírus dengue/zika e chikungunya na cidade. A maior prevalência de dengue se deve a um maior tempo de exposição da população, no entanto, mesmo com apenas uma onda epidêmica já houve uma elevada prevalência de casos de chikungunya.

**Palavras-chave:** Arboviroses. Estudos Soroepidemiológicos. Dengue. Zika vírus. Chikungunya.

## ABSTRACT

Arboviruses are a public health problem in the world and research that seeks to identify factors associated with their occurrence contributes to a better understanding of their transmission and can assist in the conduct of specific interventions. This study aimed to analyze the seroprevalence of dengue/Zika and chikungunya, and their possible associated factors, in the city of Quixadá, Ceará, Brazil, as well as to identify the spatial distribution patterns of positive cases. A cross-sectional survey was carried out from June 2018 to December 2019 in the city of Quixadá, Ceará, Brazil. To start the study, residences were selected and all residents were invited to participate in the research through the application of a questionnaire and the collection of 10ml of blood. The samples were transported to the Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará in Fortaleza, Ceará, Brazil, where they were analyzed by the ELISA serological test. The data were entered into the EpiInfo 7.2 software and the analysis performed in the Stata 15.1 software. The spatial analysis of the cases was carried out through the Kernel density, using the Arcgis 9.2 program. 409 samples were analyzed, of which 70.7% (n=289) were seropositive for previous exposure to CHIKV and 97.8% (n=400) to previous exposure to DENV/ZIKV. Bigger seropositivity for DENV/ZIKV was observed in females (98.5%). The most frequent symptom was joint pain (274; 68.5%). There were reports of 240 (58.7%) of having already had chikungunya and 281 (68.7%) reported some arbovirus (dengue, chikungunya or Zika). The most frequent symptom was joint pain (242; 83.7%). Two areas of high density of dengue/Zika cases and one of medium density were found in the central region of the city. Greater seropositivity for CHIKV was found in female participants (75.5% - 206/273), aged 31 to 60 years (75.0% - 162/216), in those with monthly family income less than one salary minimum (89.5% - 34/38), in housewives (87.5% - 56/64), and in those with schooling up to elementary school (75.0% - 99/132). The female sex presented a higher seroprevalence of CHIKV (PR = 1.23; 95% CI: 1.06-1.43; p = 0.003), as well as morning stiffness (PR = 1.24; 95% CI: 1.09- 1.43; p <0.001). After adjusting for age groups with Poisson's hierarchical regression, the only variable that remained associated was morning stiffness (PR = 1.20; 95% CI: 1.06–1.37; p <0.001). An area of high density of cases of chikungunya and two areas of medium density were observed, in the central region of the municipality, close to each other. The study data show a hyperendemicity of arboviruses in Quixadá, indicating that there was a continuous and comprehensive circulation of the dengue / zika and chikungunya viruses in the city. The higher prevalence of dengue is due to a longer exposure time of the population, however, even with only one epidemic wave, there was already a high prevalence of cases of chikungunya.

**Keywords:** Arboviruses. Seroepidemiological studies. Dengue. Zika virus. Chikungunya.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sinais e sintomas da dengue distribuídos em suas três fases.....	24
Quadro 2 - Formas atípicas da chikungunya.....	39
Quadro 3 - Diagnóstico diferencial de dengue, Zika e chikungunya.....	40

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Localização de Quixadá no estado do Ceará.....	50
Figura 2 - Amostras de sangue em tubos BD Vacutainer®, alíquotas de soro em tubos criogênicos e armazenamento das amostras. ....	52
Figura 3 - Esquema da realização do Inquérito. ....	53
Figura 4 – Esquematização da microplaca de 96 poços ELISA IgM anti-DENV. ....	54
Figura 5 - Resumo da execução do teste SERION ELISA classic Dengue Virus IgM (Virion\Serion®). ....	55
Figura 6 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-DENV. ....	56
Figura 7 - Resumo da execução do teste Panbio Dengue IgG Indirect ELISA (Panbio®). ....	57
Figura 8 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgM anti-ZIKV. ....	58
Figura 9 - Resumo da execução do teste Zika Virus IgM $\mu$ -capture (Novagnost®). ....	59
Figura 10 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-ZIKV, IgM anti-CHIKV e IgG anti-CHIKV. ....	60
Figura 11 - Resumo da execução dos testes Zika vírus IgG por ELISA, Anti-Vírus Chikungunya ELISA (IgM) e Anti-Vírus Chikungunya ELISA (IgG) (Euroimmun®)..	61
Figura 12 - Mapa da Densidade de Kernel dos casos de dengue/Zika. Quixadá, CE, 2019. ....	72
Figura 13 - Mapa da soroprevalência para dengue/Zika por bairro. Quixadá, Ceará, 2019. ...	73
Figura 14 - Mapa da Densidade de Kernel dos casos de chikungunya. Quixadá, CE, 2019. ...	77
Figura 15 - Mapa da soroprevalência para chikungunya por bairro. Quixadá, Ceará, 2019. ...	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da população em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019. ....	65
Tabela 2 - Condições de moradia da população em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.....	66
Tabela 3 - Histórico de doenças dos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019. .....	67
Tabela 4 - Conhecimentos de transmissão e prevenção das arboviroses relatados pelos participantes em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.....	68
Tabela 5 - Conhecimentos sobre o tratamento das arboviroses relatados pelos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.....	69
Tabela 6 - Sinais e sintomas relatados pela população soropositiva para DENV/ZIKV. Quixadá, Ceará, 2019. ....	70
Tabela 7 - Histórico de dor articular e localização da dor muscular relatado pela população soropositiva para DENV/ZIKV. Quixadá, Ceará, 2019.....	71
Tabela 8 – Sinais e sintomas de chikungunya relatados pela população soropositiva para CHIKV. Quixadá, Ceará, 2019.....	74
Tabela 9 - Histórico de dor articular relatado pela população soropositiva para CHIKV que relatou ter tido dor articular. Quixadá, Ceará, 2019.....	75
Tabela 10 - Histórico de rigidez matinal relatado pela população soropositiva para CHIKV que relatou ter tido rigidez matinal. Quixadá, Ceará, 2019.....	75
Tabela 11 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo características sociodemográficas. Quixadá, Ceará, 2019. ....	79
Tabela 12 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo bairro de residência. Quixadá, Ceará, 2019. ....	80
Tabela 13 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo condições de moradia. Quixadá, Ceará, 2019 (n=409). ....	81
Tabela 14 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo hábitos de vida. Quixadá, Ceará, 2019. ....	82
Tabela 15 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo histórico de doenças. Quixadá, Ceará, 2019. ....	82
Tabela 16 - Prevalência de sinais e sintomas de chikungunya da população que relatou ter tido alguma arbovirose. Quixadá, Ceará, 2019.....	83
Tabela 17 - Características de dor articular na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019. ....	84

Tabela 18 - Histórico de rigidez matinal na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019.....	85
Tabela 19 - Outras manifestações na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019.....	85
Tabela 20 - Conhecimentos de transmissão e prevenção dos participantes em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.....	86
Tabela 21 - Conhecimentos sobre o tratamento das arboviroses dos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.....	87
Tabela 22 - Análise multivariada das características gerais dos participantes.....	87

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE	<i>Antibody-dependent enhancement</i>
CHIKV	Vírus Chikungunya
dC	Depois de Cristo
DENV	Vírus Dengue
DENV-1	Sorotipo 1 do vírus Dengue
DENV-2	Sorotipo 2 do vírus Dengue
DENV-3	Sorotipo 3 do vírus Dengue
DENV-4	Sorotipo 4 do vírus Dengue
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PRNT	Teste de Neutralização por Redução de Placas
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SGB	Síndrome de Guillain Barré
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
ZIKV	Vírus Zika

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 Dengue.....	17
1.1.1 Aspectos históricos.....	17
1.1.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará.....	18
1.1.3 Etiologia.....	22
1.1.4 Patogênese.....	22
1.1.5 Manifestações clínicas.....	23
1.1.6 Diagnóstico.....	25
1.2 Zika.....	26
1.2.1 Aspectos Históricos.....	26
1.2.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará.....	27
1.2.3 Etiologia.....	28
1.2.4 Patogênese.....	29
1.2.5 Manifestações clínicas.....	30
1.2.6 Diagnóstico.....	31
1.3 Chikungunya.....	32
1.3.1 Aspectos históricos.....	32
1.3.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará.....	33
1.3.3 Etiologia.....	35
1.3.4 Patogênese.....	36
1.3.5 Manifestações clínicas.....	36
1.3.6 Diagnóstico.....	39
1.4 Diagnóstico diferencial das arboviroses.....	40
1.5 Tratamento das arboviroses.....	40
1.6 Vetores e transmissão das arboviroses.....	41
1.7 Prevenção, controle e vigilância das arboviroses.....	43
1.8 Inquéritos soropidemiológicos.....	45
1.9 Análise espacial em saúde.....	47
2 JUSTIFICATIVA.....	48
3 OBJETIVOS.....	49
3.1 Objetivo geral.....	49
3.2 Objetivos específicos.....	49

4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
4.1 Tipo e local de estudo.....	50
4.2 Cálculo amostral .....	51
4.3 Coleta de dados .....	51
4.4 Análises .....	53
4.5 Aspectos éticos.....	62
4.6 Riscos e benefícios.....	62
5 RESULTADOS .....	64
5.1 Soroprevalência.....	64
5.2 Características gerais dos participantes .....	64
5.3 Histórico de doenças prévias .....	66
5.5 Conhecimentos de transmissão, prevenção e tratamento .....	67
5.6 Características dos casos positivos para Dengue/Zika.....	69
5.7 Chikungunya.....	73
6 DISCUSSÃO.....	88
6.1 Soroprevalência de Dengue/Zika.....	88
6.2 Chikungunya.....	91
6.3 Conhecimentos de transmissão, prevenção e tratamento .....	95
6.4 Limitações do estudo.....	96
7 CONCLUSÕES .....	97
REFERÊNCIAS .....	98
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	111

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Dengue

### 1.1.1 Aspectos históricos

A dengue é uma infecção viral causada pelo vírus Dengue (DENV) que é transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, com destaque para o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. Esta doença é distribuída nas regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo. A transmissão aumentou predominantemente em áreas urbanas e semiurbanas e se tornou uma grande preocupação internacional de saúde pública (WHO, 2014).

Uma das origens do nome dengue vem do árabe arcaico, significando fraqueza. No dialeto português e espanhol, que possuem influência moura, existe a palavra dengue com significado de afetação. Em ambos os sentidos, a palavra descreve sintomas da doença ou comportamento causado pela infecção (FONSECA; FIGUEIREDO, 2015).

Já Halstead (2007) sugere que o nome teria surgido em Zanzibar (ilha localizada na costa da Tanzânia), durante uma epidemia ocorrida em 1870, e estaria relacionado com a frase nativa “*Ki-denga Pepo*”, que significa uma pancada ou golpe dado por um mau espírito, provocando ataque doloroso semelhante à câimbra.

Relatos de doenças clinicamente compatíveis com a dengue, supostamente ocorreram em 1779 e 1780, porém há relatos anteriores da doença em três continentes: Ásia, África e América do Norte. O registro mais antigo encontrado está em uma enciclopédia chinesa de sintomas de doenças e remédios, publicado pela primeira vez durante a dinastia Chin (265 a 420 dC) e formalmente editado em 610 dC (dinastia Tang) e novamente em 992 dC. A doença era chamada de água venenosa pelos chineses e acreditava-se que estivesse de alguma forma relacionada com insetos voadores associados à água (GUBLER, 1998).

Surtos de doenças nas Antilhas Francesas em 1635 e no Panamá em 1699 também poderiam ter sido dengue. A dengue ou uma doença com sinais e sintomas muito semelhantes teve uma extensa distribuição geográfica antes do século XVIII, quando começou a primeira pandemia conhecida de doença semelhante a dengue. É incerto se as epidemias em Batavia (Jacarta) cidade da Indonésia, e no Cairo, cidade do Egito, em 1779, eram dengue, mas é bem provável que a epidemia de 1780 na Filadélfia (EUA) tenha sido dengue (GUBLER, 1998; CAREY, 1971).

O vírus Dengue 1 (DENV-1) foi relatado pela primeira vez em 1943 na Polinésia Francesa e no Japão, seguido por relatos no Havaí em 1944 e 1945. O vírus Dengue 2 (DENV-2) foi relatado pela primeira vez em 1944 em Papua Nova Guiné e na Indonésia, seguido pelas Filipinas em 1954 e 1956. Já o vírus Dengue 3 (DENV-3) foi relatado pela primeira vez em 1953 nas Filipinas e na Tailândia, e tem sido relatado na Ásia todos os anos desde 1962. O vírus Dengue 4 (DENV-4) foi relatado pela primeira vez em 1953 nas Filipinas e na Tailândia. Desde então, a região registrou DENV-4 anualmente, com maior frequência na Tailândia, cujo relatório mais difundido ocorreu entre 1999 e 2002 (MESSINA et al., 2014).

### ***1.1.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará***

A dengue é a doença viral transmitida por mosquitos que mais se espalha no mundo. Desde o início da década de 1960, a incidência aumentou 30 vezes com o aumento da expansão geográfica para novos países e, na década de 2000, se difundiu do meio urbano para o rural (WHO, 2009).

A doença está difundida em todos os países entre os trópicos, com fatores de risco influenciados por variações espaciais de precipitação, temperatura, umidade relativa do ar, nível de urbanização e qualidade dos serviços de controle de vetores em áreas urbanas. Antes de 1970, apenas nove países haviam sofrido epidemias graves de dengue. Atualmente, a doença é endêmica em mais de 100 países nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental. As regiões das Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental são as mais seriamente afetadas (WHO, 2016a).

O número real de casos de dengue é subnotificado e muitos casos são classificados erroneamente. Um estudo, de 2012, estimou que 3,9 bilhões de pessoas em 128 países estão em risco de infecção pelo vírus da dengue. Outro estudo, realizado em 2013, estimou que 390 milhões de infecções por dengue ocorrem a cada ano (variando entre 284 e 528 milhões), das quais, apenas 96 milhões (67–136 milhões) se manifestam clinicamente (BHATT et al., 2013; BRADY et al., 2012).

O ano de 2016 merece destaque, pois foi caracterizado por grandes surtos de dengue em todo o mundo. A região das Américas registrou aproximadamente de 2,38 milhões de casos em 2016, e o Brasil contribuiu com pouco menos de 1,5 milhão de casos. Também foram notificados 1.032 óbitos por dengue na região. A região do Pacífico Ocidental registrou mais de 375.000 casos suspeitos de dengue em 2016, dos quais as Filipinas relataram 176.411 e

100.028 casos da Malásia, representando uma carga semelhante à do ano anterior para ambos os países. As Ilhas Salomão declararam um surto com mais de 7.000 suspeitos (WHO, 2017).

Houve uma queda no número de casos em 2017 e em 2018, porém observou-se um aumento acentuado nos casos em 2019. Na região do Pacífico Ocidental, o aumento de casos foi observado na Austrália, Camboja, China, República Democrática Popular do Laos, Malásia, Filipinas, Cingapura e Vietnã. O DENV-2 foi relatado na ilha da Nova Caledônia e o DENV-1 na Polinésia Francesa. Surtos de dengue também foram relatados no Congo, na Costa do Marfim, e na Tanzânia. Alguns países da região americana também observaram um aumento no número de casos (WHO, 2019).

Evidências indicam a ocorrência de epidemias de dengue no Brasil desde 1846, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. Outros surtos relacionados à doença no período compreendido entre 1851 e 1853, também são apontados na cidade de São Paulo. Porém, as primeiras referências a casos de dengue na literatura médica datam de 1916, em São Paulo, e de 1923, em Niterói. Em 1923, um navio francês, com casos suspeitos, aportou em Salvador (BA), mas não foram registrados casos autóctones na cidade (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

A circulação do DENV só foi comprovada laboratorialmente em 1982, em Boa Vista, Roraima, onde estima-se que tenha ocorrido mais de 11 mil casos, correspondendo a uma incidência de 22,6%, onde foram isolados dois sorotipos dos vírus, o DENV-1 e o DENV-4. O vírus não se dispersou para outros estados do Brasil país e esse surto foi controlado rapidamente, pois o *Ae. aegypti* ainda não se encontrava disseminado no território brasileiro (FIOCRUZ, 2019; OSANAI et al., 1983).

A dengue só reapareceu no Brasil cinco anos depois, em 1986, na cidade de Nova Iguaçu, no Rio de Janeiro, com identificação do sorotipo DENV-1. A partir de então, a doença espalhou para cidades vizinhas, inclusive Niterói e Rio de Janeiro, notificando-se 33.568 casos em 1986 e 60.342 em 1987, com taxas de incidência de 276,4 e 491,1 por 100 mil habitantes, respectivamente (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

Em 1990, ocorreu o agravamento da situação epidemiológica devido ao aumento da circulação do DENV-1 e da introdução do DENV-2, em Niterói (RJ). Neste mesmo período, surgiram os primeiros casos de dengue hemorrágico, com 1.316 notificações, 462 confirmações de diagnóstico e oito óbitos (FUNASA, 1999).

Em janeiro de 2001, foi isolado o DENV-3 no município de Nova Iguaçu (RJ). Em 2010, o DENV-4 foi isolado a partir de casos detectados no estado de Roraima e no Amazonas.

Em janeiro de 2011, foi isolado no Pará e, em março do mesmo ano, os primeiros casos de DENV-4 no Rio de Janeiro foram confirmados pelo Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, 2019).

O Ministério da Saúde do Brasil afirmou que entre os anos de 1990 e 2014 o Brasil passou por cinco grandes epidemias de dengue, cada uma relacionada a um sorotipo do vírus. As epidemias de dengue ocorreram em 1998 (DENV-1), 2002 (DENV-3), 2008 (DENV-2), 2010 (DENV-1) e 2013 (DENV-1/DENV-4).

Em 2014, a região Sudeste relatou a maioria dos casos suspeitos de dengue no país (312.318 casos; 52,8%), seguido pelo Centro-Oeste (114.814 casos; 19,4%), Nordeste (90.192 casos; 15,3%), Norte (49.534 casos; 8,4 %) e Sul (24.222 casos; 4,1%) (FARES et al, 2015).

Em 2016, o Brasil registrou cerca 1,5 milhão de casos, aproximadamente 3 vezes mais do que em 2014, e em 2015, 1.688.688 casos. Em 2017, foram registrados 250.853 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 121,7 casos/100 mil hab., e outros 244.707 casos suspeitos foram descartados, onde a região Nordeste apresentou o maior número de casos prováveis (86.098 casos; 34,3%) em relação ao total do país (BRASIL, 2018a).

Em 2018, foram registrados 252.706 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 121,2 casos/100 mil hab., destes, 163.236 (64,6%) casos foram confirmados. Dos casos notificados, 180.576 foram descartados. A região Centro-Oeste apresentou o maior número de casos prováveis (95.776 casos; 37,9 %) em relação ao total do país. Em seguida, aparecem as regiões Nordeste (66.632 casos; 26,4 %), Sudeste (70.539 casos; 27,9%), Norte (16.758 casos; 6,6%) e Sul (3.001 casos; 1,2%) (BRASIL, 2019a).

Em 2019, foram notificados 1.527.119 casos prováveis de dengue no país. Foram confirmados 1.388 casos de dengue grave e 18.328 casos de dengue com sinais de alarme (BRASIL, 2019b).

O estado do Ceará apresenta uma série histórica de dengue desde 1986, com pelo menos 14 anos com epidemias: 1987, 1994, 2001, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015 e 2016, com incidência superior a 300 casos/100.000 habitantes (CAVALCANTI et al., 2018).

Os primeiros casos de dengue no Ceará ocorreram em 1986, ocasionados pelo DENV-1. No ano seguinte, em 1987, o Ceará apresentou elevado coeficiente de incidência de dengue: 138,1 casos por 100 mil habitantes. Nova epidemia ocorreu em 1990, causada pelo mesmo sorotipo DENV-1 (SOUZA et al., 1995; ARAÚJO et al., 2006).

No período de 1986 a 1993, foram notificados 53.593 casos de dengue clássico, embora as autoridades de saúde do estado estimem que cerca de um milhão de pessoas tenham sido acometidas pela infecção (VASCONCELOS et al., 1998).

Em 1994, com a introdução do DENV-2, houve uma grave epidemia no estado, com 47.221 notificações e um coeficiente de incidência de 711,88 por 100 mil habitantes. Foram registrados 185 casos suspeitos de dengue hemorrágica, com 25 confirmações e 12 óbitos (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999). Houve a predominância do DENV-2 circulando no início do ano, e no segundo semestre predominou o DENV-1, que continuou sendo detectado até o início de 2002 (ARAÚJO et al., 2006).

Em 2003, foi detectado o primeiro caso de infecção simultânea pelo DENV-2 e DENV-3 do Brasil, no município de Tauá (ARAÚJO et al., 2006). O ano de 2004 foi considerado inter-epidêmico em consequência da baixa incidência da doença. O sorotipo DENV-3 predominou de 2003 a 2006, quando o DENV-2 retornou em 2007, após três anos sem ser detectado no estado (RAMALHO, 2018).

Em 2008, foi registrado o maior número de casos das formas graves da doença, sendo 639 casos com complicação e 448 de dengue hemorrágica. Notificou-se 44.244 casos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 530,77/100.000 hab. As crianças foram o grupo mais acometido, especialmente as menores de um ano (LIMA et al., 2013).

Em 2010, isolou-se novamente o sorotipo DENV-1, que não circulava no estado desde 2005. Uma outra epidemia de dengue ocorreu em 2011, com registro de 56.714 casos, predominantemente na faixa etária entre 20 e 59 anos. O DENV-4 foi introduzido no Ceará, passando a circular, simultaneamente, três sorotipos (DENV-1, DENV-3 e DENV-4) (LIMA et al., 2013).

A introdução do DENV-4 no Ceará foi detectada precocemente, durante a epidemia de DENV-1, em 2011, comprovando a eficiência da vigilância virológica implantada no estado. O primeiro caso desse sorotipo foi isolado de uma paciente procedente do interior do estado, em março de 2011, sendo o segundo caso isolado de um paciente de Fortaleza em dezembro do mesmo ano (RAMALHO, 2018).

Em 2012 e 2013, circulavam pelo estado o DENV-1 e o DENV-4, levando a um total de 72.211 e 54.945 casos, respectivamente. Em 2014 e 2015, passou a circular novamente o DENV-3. O ano de 2015 foi responsável pela maior quantidade de casos já ocorridos no Ceará, totalizando 105.592 casos, uma explicação para isso seria que muitos casos dessas outras arboviroses tenham sido notificados como dengue, devido a introdução dos vírus Chikungunya e Zika em 2015. No ano de 2016, foram notificados 98.136 casos de dengue no Ceará (CAVALCANTI et al., 2018).

Em 2017, foram notificados 80.768 casos de dengue no Ceará. Já em 2018, houve uma redução significativa na quantidade de casos, sendo notificados 14.966 casos de dengue no

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), onde foram confirmados 24,7% (3.698/14.966) dos casos (CEARÁ, 2019a).

Em 2019, até a semana epidemiológica 43 (novembro), foram notificados 30.818 casos de dengue no SINAN, sendo 45,9% (14.135/30.818) confirmados (CEARÁ, 2019b).

### **1.1.3 Etiologia**

O termo "vírus Dengue" agrupa quatro sorotipos relacionados tanto geneticamente como antigenicamente, que são conhecidos como sorotipos DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4, cada um deles agrupados em genótipos (GUZMAN et al., 2016). Eles pertencem ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, dos quais o vírus da febre amarela é a espécie-tipo, que contém aproximadamente 70 vírus (WESTAWAY; BLOK, 1997).

Os flavivírus são relativamente pequenos (40-50 nm) e esféricos com o envelope lipídico. O genoma do flavivírus tem aproximadamente 11.000 bases de comprimento e é composto de três proteínas estruturais e sete não estruturais (GUBLER, 1998). As três proteínas estruturais codificadas pelo genoma são a proteína da membrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína da cápside (C); as proteínas não estruturais (NS) são NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 (GUZMAN et al., 2016).

Todos os flavivírus têm epítomos comuns na proteína do envelope que resultam em reações cruzadas extensas em testes sorológicos. Isso torna difícil o diagnóstico sorológico dos flavivírus. Isto ocorre principalmente entre os quatro sorotipos do vírus Dengue. A infecção com um sorotipo de dengue fornece imunidade vitalícia a esse vírus, mas não há imunidade de proteção cruzada para os outros sorotipos. Assim, pessoas que vivem em uma área de dengue endêmica podem ser infectadas com três, e provavelmente quatro, sorotipos de dengue durante sua vida (GUBLER, 1998).

### **1.1.4 Patogênese**

O DENV entra nas células hospedeiras alvo através de endocitose mediada por receptor dependente de clatrina. Numerosos receptores putativos foram identificados em células humanas e de mosquitos, enquanto a molécula não-integrina, captadora da molécula de adesão intercelular 3 específica das células dendríticas (DC-SIGN) serve como um fator de ligação do vírus da dengue em células dendríticas (NAVARRO-SANCHEZ et al., 2003).

Após a endocitose, uma alteração conformacional dependente do pH permite a fuga do RNA viral do endossoma, seguida da tradução no retículo endoplasmático e da replicação nas vesículas da membrana invaginada. Após a associação do RNA viral com a proteína da cápside e a formação de um retículo endoplasmático para adquirir uma membrana lipídica revestida com proteínas de membrana (prM/M) e proteínas envelope (E), o vírion sai pela via secretora do hospedeiro (GUZMAN; HARRIS, 2015; WELSCH et al., 2009).

A infecção com qualquer sorotipo de DENV resulta em imunidade homotípica a longo prazo com um curto período de imunidade heterotípica. Apenas uma pequena fração de anticorpos circulantes em indivíduos imunes, a apenas um sorotipo viral, neutralizam o DENV homólogo. Os anticorpos policlonais são dirigidos contra vários epítomos, alguns são dirigidos contra epítomos quaternários localizados na proteína E na superfície de *vírions* intatos (FIBRIANSAH et al., 2015; MONTOYA et al., 2013).

Logo após a primeira infecção de um indivíduo com DENV, os anticorpos podem neutralizar os DENVs heterotípicos em ensaios *in vitro*. Nos meses seguintes da infecção, os anticorpos tornam-se cada vez mais específicos para o sorotipo DENV que está causando a infecção. Estas alterações *in vitro* correlacionam-se com observações *in vivo* na especificidade do anticorpo neutralizante. Os seres humanos imunossuprimidos demonstram um curto período inicial de proteção cruzada contra a infecção por DENVs heterotípicos, aproximadamente 2 meses, e um período mais longo de proteção contra doença grave, aproximadamente 2 anos, causada por infecções heterotípica por DENV (WAHALA; SILVA, 2011).

Em uma infecção secundária ocorre o fenômeno do aumento intrínseco de infecção dependente de anticorpos (ADE). Neste fenômeno imunopatológico, a infecção de monócitos ou macrófagos utilizando complexos imunitários infecciosos suprime os sistemas antivirais intatos, permitindo o crescimento intracelular logarítmico do vírus da dengue (HALSTEAD, 2014).

### ***1.1.5 Manifestações clínicas***

A infecção pelo vírus Dengue pode ser assintomática ou sintomática. A sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir para o óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação (BRASIL, 2016).

A infecção por qualquer um dos quatro sorotipos pode resultar em uma série de manifestações, para as quais, o momento ou sequência de infecções pode ser um determinante

importante da gravidade e curso da doença. A dengue é clinicamente dividida em três classificações: dengue, com ou sem sinais de alarme e dengue grave (GUBLER, 2014). Na fase febril da dengue manifestação primária é a febre, que dura de dois a sete dias, comumente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgia, artralgia e dor retro orbitária. O exantema está presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes (BRASIL, 2016).

O período crítico ocorre em torno da defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme (Quadro 1), quando pode ocorrer um aumento na permeabilidade capilar acompanhada de aumento do hematócrito, levando a um choque hipovolêmico que pode resultar em comprometimento de órgão, acidose metabólica, coagulação intravascular disseminada e hemorragia grave (WHO, 2009).

A dengue grave também inclui pacientes com hepatite, distúrbios neurológicos, miocardite ou sangramento grave sem vazamento ou choque no plasma. Se não for tratada, a mortalidade pode chegar a 20%, enquanto o tratamento apropriado de casos e reidratação intravenosa pode reduzir a mortalidade a menos de 1%. Sintomas persistentes como artralgia ou fadiga é relatado em 57% dos casos adultos até 2 anos após a doença (GARCÍA et al., 2011).

Os sinais e sintomas da dengue em suas diferentes classificações clínicas estão detalhados no Quadro 1.

Quadro 1 - Sinais e sintomas da dengue distribuídos em suas três fases.

<b>Fase febril</b>	<b>Dengue com sinais de alarme</b>	<b>Dengue grave</b>
Febre (39°C a 40°C)	Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua	Extravasamento de plasma
Cefaleia	Vômitos persistentes	Choque
Adinamia	Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico)	Acúmulo de líquidos com desconforto respiratório
Mialgia	Hipotensão postural e/ou lipotimia	Sangramento grave
Exantema maculopapular (com ou sem prurido)	Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal	Sinais de disfunção orgânica com o coração, os pulmões, os rins, o fígado e o sistema nervoso central (SNC)
Dor retro orbitária	Sangramento de mucosa	Derrame pleural
Artralgia	Letargia e/ou irritabilidade	Ascite
Anorexia, náuseas, vômitos	Aumento progressivo do hematócrito	

Fonte: adaptado de Brasil (2016).

Logo em seguida inicia-se a fase de recuperação. Nessa fase o bem-estar melhora, o apetite retorna, os sintomas gastrintestinais desaparecem, o status hemodinâmico se estabiliza e a diurese se instala. Bradicardia e alterações eletrocardiográficas são comuns nessa fase. O

hematócrito estabiliza ou pode ser menor devido ao efeito dilucional do fluido reabsorvido. A contagem de glóbulos brancos geralmente começa a aumentar logo após a defervescência, mas a recuperação da contagem de plaquetas é tipicamente mais tardia do que a contagem de glóbulos brancos. A angústia respiratória resultante de derrame pleural maciço e ascite ocorrerá a qualquer momento se fluidos intravenosos excessivos tiverem sido administrados (WHO, 2009).

### **1.1.6 Diagnóstico**

O diagnóstico é importante para o gerenciamento clínico, vigilância e pesquisa sobre dengue. Opções diagnósticas incluem ensaios para detectar o vírus ou seus componentes (genoma e antígeno) ou a resposta do hospedeiro ao vírus. A escolha do ensaio depende do momento da coleta da amostra e da finalidade do teste (GUZMAN; HARRIS, 2015).

A viremia inicia um dia antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia da doença. Em uma infecção primária, a IgG anti-DENV evolui de forma relativamente lenta, com títulos baixos de 8 a 10 dias após o início da febre, enquanto a IgM anti-DENV é detectada normalmente cerca de 5 dias após o início da febre e dura de 2 a 3 meses. Em infecções secundárias, a IgG anti-DENV evolui rapidamente, com altos títulos logo após o início da febre. Em alguns casos, a IgM anti-DENV pode ser indetectável (WHO, 2009).

O soro é a amostra de escolha, embora plasma, sangue e tecidos do fígado, baço, linfonodos, pulmão e cérebro coletados de casos fatais também sejam úteis. A linhagem de células do mosquito *A. albopictus* C6/36 é o sistema de isolamento de vírus preferido para o diagnóstico de rotina, embora a inoculação por mosquito seja o método mais sensível (SANTIAGO et al., 2013; WHO, 2009).

Ensaio de imunofluorescência com anticorpos monoclonais específicos para o sorotipo (MAbs) ou RT-PCR são empregados para a identificação do sorotipo. O RNA viral pode ser extraído do soro, sangue, plasma, tecidos (incluindo amostras fixadas com formalina), sangue coletado em papel de filtro e saliva. Muitos RT-PCR e protocolos de RT-PCR em tempo real estão disponíveis, embora poucos tenham sido cuidadosamente validados. Um recente teste de RT-PCR do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) foi produzido e permite o diagnóstico da dengue nos primeiros sete dias da doença (SANTIAGO et al., 2013).

A secreção de NS1 por células infectadas pelo vírus Dengue oferece uma janela de oportunidade para o diagnóstico precoce, pois a NS1 pode ser detectada no sangue até nove dias após o início da febre, e em amostras de tecido e em líquido. Testes rápidos e kits de ELISA

estão disponíveis, produzindo sensibilidades que variam de 54 a 93%, com menor sensibilidade em infecções secundárias (GUZMAN et al., 2010; LIMA et al., 2011; ARAÚJO, 2011).

A detecção de IgM, que revela uma infecção ativa ou recente, é o teste mais usado na vigilância laboratorial. Diferentes formatos ELISA detectam IgM anti-DENV com diferentes graus de sensibilidade e especificidade. A detecção de IgA e IgE no soro, saliva e urina tem sido proposta como alternativas diagnósticas (HUNSPERGER et al., 2009; VÁZQUEZ et al., 2007).

Ensaio de inibição da hemaglutinação, IgG ELISA e ensaios de neutralização são úteis para a detecção da exposição prévia. O ensaio de neutralização é o ensaio mais específico para a medição de anticorpos anti-DENV. O teste de neutralização por redução de placa (PRNT) tem sido amplamente utilizado em levantamentos soropidemiológicos e estudos de vacinas, no entanto, a reprodutibilidade entre laboratórios é baixa (RAINWATER-LOVETT et al., 2012).

A dengue pode ser facilmente confundida com doenças não relacionadas, particularmente em situações não-epidêmicas. Dependendo da origem geográfica do paciente, outras etiologias, incluindo infecções por flavivírus não-dengue, devem ser descartadas. Estes incluem principalmente Zika e chikungunya, bem como outras doenças como a febre amarela, encefalite japonesa, encefalite de *St. Louis*, febre do Nilo Ocidental e outras causas de febre como malária, leptospirose, febre tifoide, rickettsioses, sarampo, enterovirose, influenza e doenças influenza-like, febres hemorrágicas. Tanto a identificação do vírus, RNA viral ou antígeno viral associado a detecção de uma resposta de anticorpos são preferíveis para o diagnóstico da dengue, do que uma abordagem isolada (WHO, 2009).

## **1.2 Zika**

### ***1.2.1 Aspectos Históricos***

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus (família *Flaviviridae*) transmitido por *Ae. aegypti* e que foi originalmente isolado de uma fêmea de macaco Rhesus que servia de sentinela para estudo de vigilância da febre amarela na floresta Zika (daí o nome do vírus), localizada próximo de Entebbe na Uganda, em 20 de abril de 1947 (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). Após análise filogenética do genoma viral, surgiu a hipótese de que provavelmente o vírus surgiu nesta localidade em torno de 1920 e, após duas fases de migração para o Oeste Africano, deu início às duas linhagens africanas. De Uganda, o vírus teria migrado, na década de 1940, para o sudeste da Ásia e aí originou a linhagem asiática, com surtos registrados na Indonésia e

epidemia na Micronésia. Esta epidemia representou a primeira vez em que o ZIKV foi detectado fora da África e da Ásia (FAYE et al., 2014; HADDOW et al., 2012).

Até o momento, três linhagens principais do ZIKV foram descritas, duas de origem africana (grupo Nigeriano e grupo Ugandense MR766) e uma asiática. Em 2013, a linhagem asiática do ZIKV chegou à Polinésia Francesa, provavelmente introduzida a partir do Sudeste Asiático. Na sequência, disseminou-se por diversas outras ilhas da do Pacífico Sul, incluindo Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa (PETERSEN; JAMIESON; HONEIN, 2016; FAYE et al., 2014).

Durante um surto de 2013/2014 na Polinésia Francesa, o distúrbio neurológico Síndrome de Guillain-Barré (SGB) foi associado à infecção pelo Zika. Na América do Sul, os primeiros relatos de infecção transmitida vieram do Brasil, em maio de 2015. Em julho de 2015, o Brasil relatou uma associação entre infecção pelo vírus Zika e SGB. Em outubro de 2015, o Brasil relatou uma associação entre infecção pelo vírus Zika e microcefalia. Em fevereiro de 2016, conforme a infecção se movia rapidamente pela faixa ocupada pelos mosquitos *Aedes* nas Américas, a OMS declarou que a infecção pelo Zika associada à microcefalia e a outros distúrbios neurológicos constitui uma Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional. No início de fevereiro de 2016, a transmissão local da infecção pelo Zika havia sido relatada em mais de 20 países e territórios nas Américas, e um surto de milhares de casos estava em andamento em Cabo Verde, na África Ocidental. Além da variedade de vetores de mosquitos, estima-se que as infecções pelo vírus Zika sejam transmitidas em todo o mundo por viagens internacionais (KINDHAUSER et al., 2016).

### ***1.2.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará***

Em fevereiro 2014, as autoridades de saúde pública do Chile confirmaram o primeiro caso de transmissão de ZIKV no país, na Ilha de Páscoa, sendo relatados outros casos até junho do mesmo ano. Em 2015, El Salvador relatou seus três primeiros casos autóctones de ZIKV confirmados por PCR. No mesmo ano, o México relatou três casos confirmados por PCR, dos quais dois foram autóctones, e o terceiro caso tinha um histórico de viagens para a Colômbia. A Colômbia confirmou, em novembro de 2015, 239 casos de infecção por ZIKV. Em dezembro de 2015, Cabo Verde relatou 4.744 casos suspeitos de Zika e o Panamá, 96 casos. No início de 2016, as Maldivas relataram que um cidadão finlandês que trabalhava no país adoeceu ao retornar à Finlândia, onde testou positivo, por PCR, para infecção por Zika. Ainda em janeiro de 2016, o Haiti relatou seus cinco primeiros casos autóctones confirmados por PCR, e a França

relatou seu primeiro caso autóctone confirmado, em Saint Martin. Os Estados Unidos da América, Nicarágua, Curaçao, Suriname e Jamaica reportaram seus primeiros casos em 2016 (KINDHAUSER et al., 2016; PAHO, 2015a).

No segundo semestre de 2014, uma nova doença febril foi registrada em algumas cidades do Nordeste brasileiro. Os casos suspeitos estavam presentes nas cidades de Natal, capital do Rio Grande do Norte, e Recife, capital do estado de Pernambuco, entre outras localidades menores (ZANLUCA et al., 2015; CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015).

De fevereiro de 2015 a 29 de abril de 2015, foram relatados cerca de 7.000 casos de doenças com erupção cutânea nos estados do Nordeste. Todos os casos eram leves, sem mortes relatadas. Das 425 amostras de sangue coletadas para diagnóstico diferencial, 13% foram positivas para dengue. Os testes para chikungunya, sarampo, rubéola, parvovírus B19 e enterovírus foram negativos. Não havia suspeita de Zika nesta fase e nenhum teste foi realizado (KINDHAUSER et al., 2016).

Após extensa investigação desses casos, foi confirmada a circulação do vírus Zika nessa região do país, registrada pela primeira vez em Pernambuco, em dezembro de 2014. No Maranhão, Rio Grande do Norte e Bahia, os casos foram identificados em fevereiro e março de 2015 (KINDHAUSER et al., 2016; CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015).

Em 2016, no Brasil, foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo ZIKV, distribuídos em 2.306 municípios, tendo sido confirmados 130.701 casos. Em 2017, esse número diminuiu drasticamente sendo registrados 17.593 casos, onde 8.839 (50,6%) foram confirmados. Em 2018, o número reduziu ainda mais, sendo registrados 8.680 casos prováveis e 3.984 (45,9 %) casos foram confirmados (BRASIL, 2018b). Em 2019, foram notificados 10.741 casos prováveis de Zika (BRASIL, 2019b).

O ZIKV entrou no estado do Ceará em 2015. Em 2016, foram confirmados 2.353 casos. Em 2017, foram notificados 3.495 casos e 581 tiveram confirmação. Já em 2018, seguindo a tendência do país, o Ceará reduziu bastante o número de casos, sendo notificados 590 e confirmados apenas 37. Em 2019, foram registrados 545 suspeitos de Zika em 47,8% (88/184) dos municípios do Estado (CEARÁ, 2019b; 2019c).

### **1.2.3 Etiologia**

O vírus Zika é um vírus RNA, *ribonucleic acid virus*, que tem o ácido ribonucleico como seu material genético. Ele pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. O genoma consiste em uma molécula de RNA, de cadeia simples e de sentido positivo. Alguns estudos

relatam três linhagens principais do ZIKV, sendo uma original da Ásia e outras duas da África (LUZ; SANTOS; VIEIRA, 2015).

Um mapa tridimensional da estrutura viral mostrou que o vírus da Zika é de estrutura semelhante ao vírus do Nilo Ocidental, ao vírus da encefalite japonesa e ao vírus da dengue. A estrutura da proteína não estrutural 5 (NS5) foi também mencionada, proporcionando um importante alvo de futuras terapias medicamentosas. Os genomas completos dos vírus de linhagem asiática e africana já foram sequenciados. A análise filogenética revelou que as estirpes epidêmicas atuais acumularam substituições múltiplas do ancestral asiático o que pode levar a que as linhagens atuais sejam mais virulentas para os humanos (YUAN et al., 2017).

#### **1.2.4 Patogênese**

O período de incubação do ZIKV após a transmissão é de 3 a 14 dias. A patogênese da infecção não é bem evidenciada, mas acredita-se que os vírus se repliquem inicialmente nas células dendríticas próximas ao local de inoculação, disseminando-se para o sangue e para os linfonodos. A viremia geralmente dura até uma semana em pacientes com afecção clínica (KROW-LUCAL; BIGGERSTAFF; STAPLES, 2017; BUCKLEY; GOULD, 1988).

O ZIKV é um vírus neurotrópico que demonstra ter como alvo células neurais progenitoras, bem como células neuronais em diferentes estados de maturidade, mas em menor grau. Em um estudo *in vitro*, uma cepa do ZIKV teve passagem serial em células de macacos e mosquitos e infectou com eficiência células neurais progenitoras humanas derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas. A infecção pelo ZIKV aumentou a morte celular e desregulou a progressão do ciclo celular, resultando em crescimento celular atenuado (TANG et al., 2016). Outro estudo revelou que o vírus infecta células corticais progenitoras humanas causando a morte da célula por apoptose e autofagia (CUGOLA et al., 2016).

Apesar dos sintomas clínicos leves, a infecção pelo ZIKV durante a gestação está associada à morte fetal, insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal e lesões no sistema nervoso central (SNC). Com base em uma gestação completa média, o período de 24 semanas desde a intensidade máxima do surto de ZIKV até o auge de ocorrências de microcefalias reportadas, sugere-se que o risco maior de microcefalia associado à infecção pelo ZIKV ocorra durante o primeiro trimestre e no início do segundo trimestre da gravidez. No entanto, anormalidades do SNC foram reportadas em casos de exposição até a 39ª semana de gestação (BRASIL et al., 2016; CUEVAS et al., 2016).

Um relato de caso revelou que a microcefalia fetal pode ser causada por perda de neurônios pós-migratórios intermediariamente diferenciados por meio de um mecanismo apoptótico no cérebro fetal no meio da gestação (DRIGGERS et al., 2016). Estudos em camundongos fornecem evidências para uma ligação causal direta entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia causando parada no ciclo celular, apoptose e inibição das células precursoras neurais (MALKKI, 2016; HOFER, 2016).

Supõe-se que o vírus desencadeia comportamentos celulares que alteram a proliferação normal das células e a sobrevivência de células progenitoras neurais durante períodos críticos de desenvolvimento do cérebro (MERFELD et al., 2017).

O papel da placenta na microcefalia fetal não está claro, mas existe a hipótese de que a placenta pode facilitar a transmissão viral ao feto ou contribuir de outra forma para uma resposta imune prejudicial (ADIBI et al., 2016). Uma outra hipótese é a de que o vírus obtém acesso ao compartimento fetal infectando diretamente as células placentárias, rompendo, assim, a barreira placentária (QUICKE et al., 2016). Existem dados que sugerem que, para o vírus entrar no compartimento fetal, ele deve evitar a interferona-lambda-1 derivada do trofoblasto (BAYER et al., 2016). Outro estudo revelou que a infecção da placenta induz proliferação e hiperplasia proeminente das células de Hofbauer nas vilosidades coriônicas (ROSENBERG et al., 2017). O vírus pode replicar-se continuamente no cérebro dos bebês após o nascimento e persistir na placenta durante meses (CDC, 2016).

Um relato de caso de síndrome de Guillain-Barré, que se desenvolveu quando o ZIKV ainda estava presente no soro, sugere que o vírus pode exercer os seus efeitos neurotrópicos por lesão neural direta, ou através de uma rápida resposta ao vírus mediada por células que resulta em reatividade cruzada contra os nervos periféricos. Os processos de invasão neural não são totalmente compreendidos. Estudos em camundongos sugerem que as células-tronco neurais adultas são também vulneráveis à neuropatologia por ZIKV (LI et al., 2016).

A presença de anticorpos contra outros flavivírus pode aumentar a infecção causada pelo Zika, resultando numa infecção mais intensa. No entanto, esta hipótese ainda só foi testada em modelos animais e exige pesquisa adicional (BARDINA et al., 2017).

### ***1.2.5 Manifestações clínicas***

A Zika é uma doença febril autolimitada, com manifestação de sintomas por 3-6 dias. Os sintomas comuns da infecção pelo vírus incluem febre baixa (entre 37,8°C e 38,5°C), conjuntivite não purulenta, dor de cabeça, artralgia normalmente em mãos e pés, em alguns

casos com inflamações das articulações, fadiga ou mialgia, astenia, exantema maculopapular e, com menos frequência, dor retroorbital, anorexia, vômitos, diarreia e dor abdominal, aftas. Astenia pós infecção é frequente (HEANG et al., 2012; DUFFY et al., 2009).

Os sintomas desaparecem em até 7 dias. A dor articular pode estar presente até um mês do início da doença. A artralgia não é tão intensa como a que ocorre em chikungunya e não apresenta a cronicidade características de chikungunya. Em alguns pacientes pode ocorrer hematoespermia (presença de sangue no sêmen) (BRASIL, 2015a).

A doença gerada pelo vírus Zika era considerada sem complicações severas. Porém, na epidemia ocorrida na Polinésia Francesa, entre novembro de 2013 e fevereiro de 2014, foram relatados casos de pacientes infectados pelo vírus Zika que apresentaram a síndrome de Guillain-Barré (doença autoimune desmielinizante que causa paralisia flácida aguda ou subaguda). Alguns deles desenvolveram outras complicações neurológicas (encefalite, meningoencefalite, parestesia, paralisia facial e mielite). Pode ocorrer ainda: trombocitopenia púrpura, danos oftalmológicos e cardíacos. Possivelmente, somente 18% dos pacientes irão apresentar os sintomas clássicos descritos, a maioria irá cursar de forma oligossintomática, ou assintomática (CUNHA et al., 2016).

### ***1.2.6 Diagnóstico***

O diagnóstico do ZIKV pode ser clínico e o resultado é confirmado por meio de exames laboratoriais de sorologia e/ou de biologia molecular ou com o teste rápido, usado para triagem. A sorologia é feita pela técnica ELISA, por PCR e teste rápido. Os recém-nascidos com suspeita de comprometimento neurológico necessitam de exames de imagem, como ultrassom, tomografias ou ressonância magnética (BRASIL, 2019c).

Informações sobre alterações típicas associadas com a infecção por ZIKV são escassas, mas incluem, durante o curso da doença, leucopenia, trombocitopenia (DUPONT-ROUZEYROL et al., 2015) e ligeira elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamil transferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina). Não há relatos de infecção secundária, pelo fato de o vírus apresentar um único sorotipo (CAO-LORMEAU et al., 2014).

O diagnóstico laboratorial específico baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. O período virêmico não foi estabelecido, mas se acredita que seja curto, o que permitiria, em tese, a detecção direta do vírus até 4 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo, entretanto, ideal que o material a ser examinado seja até o 5º dia. Os ácidos

nucléicos do vírus foram detectados em humanos entre 1 e 11 dias após início dos sintomas e o vírus foi isolado em primata não-humano até 9 dias após inoculação experimental. A técnica utilizada é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) e sorologia para titulação de anticorpos IgM e IgG (BRASIL, 2015b).

A sorologia para detecção de anticorpos IgM contra o vírus Zika, usando os testes de ELISA e de Imunofluorescência, deve ser realizada a partir do 5º dia após o início dos sintomas. Recomenda-se usar soros pareados para detecção de soroconversão (incremento até quatro vezes do título de anticorpos). Considerando que pode ter pacientes com história prévia de infecção por outros flavivírus e que pode haver reação cruzada nos testes, é recomendado utilizar antígenos dos flavivírus que circulam na região, entre eles: dengue (mistura dos sorotipos 1-4), febre amarela, encefalite japonesa, encefalite Murray Valley, vírus do oeste do Nilo e St. Louis (CUNHA et al., 2016).

O teste de Redução por Neutralização de Placas (PRNT) oferece maior especificidade para detecção de anticorpos neutralizantes IgG. Porém, em pacientes com história prévia de infecção por outros flavivírus, frente à infecção pelo vírus Zika, apresentam incremento de até quatro vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes (ZANLUCA et al., 2015; HAYES, 2009).

### **1.3 Chikungunya**

#### ***1.3.1 Aspectos históricos***

A chikungunya é uma doença febril aguda associada à dor intensa e frequente poliartralgia debilitante. A doença é causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), um alfavírus pertencente à família Togaviridae, transmitido por meio da picada de fêmeas dos mosquitos *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* infectadas pelo CHIKV. Sabe-se que o vírus Chikungunya é capaz de acometer células endoteliais e epiteliais humanas, fibroblastos, dendritos, macrófagos e células B, assim como células musculares, implicando a possibilidade de diferentes apresentações clínicas (PIALOUX et al., 2007; OZDEN et al., 2007).

A chikungunya foi inicialmente descrita em 1952, em Newala, distrito de Tanganica, no leste da África. O nome "chikungunya" deriva de uma palavra na língua Kimakonde, que significa "aqueles que se dobram", descrevendo postura inclinada adotada pelos indivíduos em função dos sintomas algícos resultantes do acometimento articular, tendo sua origem no idioma da Tanzânia e de Moçambique (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016; WHO, 2017).

A incidência de chikungunya nos últimos 10 anos no mundo e a prevalência de sintomas persistentes no primeiro ano após a infecção aguda, o número cumulativo de indivíduos infectados por chikungunya sofrendo de dor incapacitante e de longa duração é estimado em 1 a 2 milhões. A chikungunya é a arbovirose associada a maior grau de manifestações reumatológicas (BORGHERINI et al., 2008; CHOPRA et al., 2012; CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016).

### ***1.3.2 Epidemiologia: Mundo, Brasil e Ceará***

Historicamente, o vírus Chikungunya está amplamente distribuído no mundo. A doença causa cerca de 3 milhões de infecções por ano. As epidemias no Oceano Índico, Ilhas do Pacífico e nas Américas continuam alterando a distribuição da doença. Na África, o Chikungunya é espalhado por um ciclo silvestre em que o vírus se adapta dentre primatas não-humanos, mamíferos pequenos, e os mosquitos geram surtos em humanos. Os surtos foram normalmente ligados à precipitação pluviométrica. Nos últimos anos, o vírus se espalhou pela circulação entre humanos e mosquitos e as incidências globais de infecção por Chikungunya se tornaram variáveis (POWERS et al., 2001; BURT et al., 2012; SAM et al., 2012; SEPPA, 2015).

Quando o vírus Chikungunya foi identificado pela primeira vez em 1952, ele teve uma circulação de baixo nível na África Ocidental, com as taxas de infecção relacionadas às chuvas. Começando na década de 1960, surtos periódicos foram documentados na Ásia e África. No entanto, desde 2005, o Chikungunya ressurgiu e causou grandes surtos na África, Ásia e Américas. Na Índia, por exemplo, o Chikungunya reapareceu depois de 32 anos de ausência de atividade viral. Os surtos ocorreram na Europa, Caribe e América do Sul, áreas em que o Chikungunya não foi previamente transmitido. A transmissão local também ocorreu nos Estados Unidos e na Austrália, países em que o vírus era até então desconhecido. Em 2005, quando houve o surto na ilha *La Reunion*, em seguida, foi documentado uma estimativa de 266 mil casos em uma ilha com uma população de aproximadamente 770 mil. No surto de 2006, a Índia relatou 1,25 milhões de casos suspeitos (LAHARIYA; PRADHAN, 2006; BURT et al., 2012; MUNIARAJ, 2014; ROTH et al., 2014).

O CHIKV causou 575.281 casos em 2015 e 998.015 casos em 2016. Até a metade do ano de 2017, 140.550 casos da infecção foram identificados, afetando principalmente países da América Central e América do Sul (PAHO, 2017a).

O Chikungunya foi recentemente introduzido nas Américas, e desde 2013/2014, cerca de 1.118.763 de casos suspeitos foram relatados, e 24.682 de casos confirmados (PAHO, 2015b).

De acordo com o último relatório publicado pela *Pan American Health Organization* (PAHO) outubro de 2017, nas Américas há um total de 60.362 casos suspeitos de chikungunya e 122.957 casos confirmados, todos casos de transmissão autóctone. E, até a data da publicação do relatório, 74 casos importados foram identificados. Cento e uma pessoas chegaram a óbito devido à chikungunya em 2017 nas Américas. O Brasil é o responsável por 83,15% dos casos suspeitos nas Américas e por 99% dos casos confirmados. Dos 101 óbitos, 99 deles ocorreram no Brasil. O Brasil vem seguido de Bolívia, com 5,4% dos casos suspeitos e 0,018% dos casos confirmados, e do Panamá, com 3,3% dos casos suspeitos e 0,036% dos casos confirmados (PAHO, 2017b).

O Ministério da Saúde do Brasil registra casos importados de chikungunya desde 2010. Em 2014, dezenas de casos importados foram relatados em viajantes de Haiti, República Dominicana e Guiana Francesa. O primeiro relatório da transmissão autóctone do CHIKV no Brasil foi em 12 de setembro de 2014, quando o Ministério da Saúde confirmou dois casos autóctones (transmissão ocorrida dentro do território nacional) de chikungunya no estado do Amapá. Em setembro de 2014, um surto de outro genótipo de CHIKV (o genótipo asiático) surgiu na cidade de Feira de Santana no estado da Bahia, com centenas de casos suspeitos (FIGUEIREDO, M. L. G.; FIGUEIREDO, L. T. M, 2014).

O Brasil é o país das Américas com maior coeficiente de incidência de chikungunya. Em 2016, foram registrados 277.882 casos prováveis e, em 2015, 20.901 (BRASIL, 2017a; PAHO, 2017b). Em 2017, foram registrados 185.593 casos prováveis de febre de chikungunya. Em 2018, foram registrados 87.687 casos prováveis de febre de chikungunya no país, com uma incidência de 42,1 casos/100 mil hab. Destes, 68.962 (78,6 %) casos foram confirmados (BRASIL, 2019a).

Em 2016, houve transmissão sustentada da chikungunya no Ceará, caracterizando um cenário epidêmico, com 49.516 casos suspeitos, sendo que 63,6% (31.482/49.516) foram confirmados, distribuídos em 80,8% (139/172) dos municípios (CEARÁ, 2016).

Em 2017, foram notificados 139.501 casos suspeitos de chikungunya, destes, 105.232 foram confirmados. Em 2018, houve uma considerável redução dos casos, sendo notificados 5.217 casos e foram confirmados 1.413. Até novembro de 2019, foram notificados 5.392 e confirmados apenas 984 casos de infecção pelo CHIKV (CEARÁ, 2019c).

### 1.3.3 Etiologia

CHIKV é um membro da família *Togaviridae*, do gênero *Alphavirus*, e pertence ao complexo antigênico da floresta Semliki. Entre os membros deste complexo antigênico estão os vírus Mayaro, O'Nyong-nyong e Ross River, que são capazes de causar doença em seres humanos (CLETON et al., 2012).

Chikungunya é um vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo com aproximadamente 12kb de comprimento. O genoma tem dois “*opens reading frames*” (ORFs): o 5'ORF, traduzido a partir de RNA genômico, que codifica as proteínas não estruturais nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4; e o 3'ORF, traduzido a partir de RNA subgenômico, que codifica uma poliproteína que é processada nas proteínas estruturais [capsídeo (C), envelope (E1 e E2) e dois peptídeos (E3 e 6K)] (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

A partícula viral é esférica, com aproximadamente 70nm de diâmetro, formada por 240 cópias de proteína do capsídeo e cercada por um envelope composto por uma bicamada lipídica. Inseridos no envelope estão 80 espigões em forma de trímero, formados por glicoproteínas E1 e E2 (THIBERVILLE et al., 2013).

Diferentes células são capazes de sustentar a infecção pelo CHIKV, incluindo células epiteliais, células endoteliais, fibroblastos primários e macrófagos derivados de monócitos. O CHIKV entra na célula alvo através da endocitose mediada pelo receptor. Nenhum receptor celular foi identificado ainda. Após a formação do endossoma, as mudanças no pH promovem mudanças conformacionais nas proteínas do envelope que levam à fusão da membrana viral com a membrana endossomal. Durante esta fase, a nucleocapsídeo é liberada para o citoplasma. O RNA viral liberado no citoplasma é traduzido para formar as quatro proteínas do complexo de replicação viral (nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4), que medeia a síntese de um intermediário de RNA negativo que serve como modelo para a síntese do RNA subgenômico e genômico. O RNA subgenômico é traduzido nas proteínas estruturais do capsídeo, pE2 (precursor de E2 e E3), E1 e 6K. No citoplasma, as proteínas do capsídeo se associam para formar a nucleocapsídeo, que incorpora RNA genômico durante o processo de maturação. As proteínas precursoras de envelope são transportadas para o retículo endoplasmático e complexo de Golgi, onde são submetidas a modificações pós-transducionais para formar o heterodímero E1-E2. Essas proteínas são transportadas para a membrana celular do hospedeiro para formar picos de envelope viral. O vírus é então liberado da célula hospedeira através do processo de brotação (LUM; NG, 2015; SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

### ***1.3.4 Patogênese***

Após a picada do mosquito, o CHIKV entra na pele e na corrente sanguínea. Após a replicação inicial dentro dos fibroblastos dérmicos, o vírus se espalha pela corrente sanguínea para o fígado, músculos, articulações, baço, linfonodos e cérebro. Durante a primeira semana de infecção, a carga viral atinge 10<sup>9</sup> cópias/ml de sangue. O período de viremia no hospedeiro vertebrado pode durar dois a 10 dias após a infecção (KAM et al., 2009; PANNING et al., 2008).

A patogênese da Chikungunya é pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. A fase aguda está associada à viremia com sintomas clínicos que refletem a carga viral e o início da imunidade inata, e está relacionada com elevado nível de citocinas pró-inflamatórias tais como alfa-interferon e IL-6, IL 1Ra, IL-12, IL-15, IP-10 e MCP-1. Após esse período inicial, que dura até 4 dias, observa-se uma rápida redução da viremia e do quadro de dor articular, com consequente melhoria da qualidade de vida. A partir do dia 5 até o dia 14 dias ocorre o período de convalescença, os pacientes não apresentam mais viremia detectável, entretanto alguns indivíduos persistem com sintomas. Estudos demonstram que mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença (CHOW et al., 2011; CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor musculoesquelética e da artrite crônica após infecção pelo vírus da Chikungunya também são pouco conhecidos. Supõe-se que esses sintomas sejam decorrentes do escape precoce do vírus Chikungunya do interior dos monócitos e consequente relocação nos macrófagos sinoviais. Essa hipótese tem sido reforçada pela observação da persistência, por tempo prolongado, do vírus da Chikungunya em tecidos musculares, articulares, hepático e linfoide (LABADIE et al., 2010).

### ***1.3.5 Manifestações clínicas***

Assim como outras doenças virais, a infecção pelo CHIKV pode ser assintomática ou produzir variáveis espectros de manifestações clínicas, variando de formas mais leves a condições severas e incapacitantes. A porcentagem de infecções assintomáticas varia de uma epidemia para outra, entre diferentes faixas etárias, de acordo com a cepa circulante e, possivelmente, de acordo com os modelos investigativos utilizados para avaliar a prevalência de anticorpos específicos (CUNHA; TRINTA, 2017).

A maioria dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolve sintomas, alguns estudos mostram que até 70% apresentam infecção sintomática. Esses valores são altos e significativos quando comparados às demais arboviroses. A doença pode evoluir em até três fases: aguda, pós-aguda e crônica (BRASIL, 2017b).

#### *1.3.5.1 Fase aguda*

A fase aguda ou febril da doença é caracterizada principalmente por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente acompanhada de dores nas costas, cefaleia e fadiga, com duração média de sete dias. A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica; porém a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa. A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com Chikungunya na fase aguda. A dor articular normalmente é poliarticular, simétrica, mas pode haver assimetria. Acomete grandes e pequenas articulações e abrange com maior frequência as regiões mais distais. Pode haver edema, e este, quando presente, normalmente está associado a tenossinovite. Na fase aguda também tem sido observado dor ligamentar. A mialgia, quando presente, é de intensidade leve a moderada. O exantema normalmente é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e surge normalmente do segundo ao quinto dia após o início da febre. Atinge principalmente o tronco e as extremidades (incluindo palmas e plantas), podendo atingir a face. O prurido está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado ou apenas localizado na região palmo-plantar (BRASIL, 2015c).

#### *1.3.5.2 Fase pós-aguda*

Esta fase começa após o 21º dia das manifestações clínicas e continua por três meses (SIMON et al., 2015). Apenas uma pequena proporção de pacientes permanece completamente assintomática após duas a três semanas após o início da doença. Geralmente, a maioria dos pacientes exibe apenas melhorias transitórias em sua condição clínica e as recidivas ocorrem após um breve período de cicatrização. Além disso, a poliartralgia persistente ou poliartrite sem qualquer alteração na intensidade foi relatada por uma porcentagem considerável de pacientes, o que requer medicação analgésica ou anti-inflamatória para aliviar a dor. O que realmente parece ocorrer nesses pacientes é o recrudescimento de manifestações clínicas pré-existentes, embora com menor intensidade. A porcentagem de pacientes com poliartralgia persistente após

a fase aguda da infecção pelo CHIKV varia de acordo com vários fatores, como a susceptibilidade genética das populações afetadas, diferenças culturais na forma de tratar a dor, características demográficas, como idade e sexo, e a metodologias diferentes usadas em vários estudos existentes (SAM et al., 2012).

#### *1.3.5.3 Fase crônica*

Após a fase subaguda, alguns pacientes poderão ter persistência dos sintomas, principalmente dor articular e musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nesta fase. As manifestações têm comportamento flutuante. A prevalência da fase crônica é muito variável entre os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes. Os principais fatores de risco para a cronificação são: idade acima de 45 anos, significativamente maior no sexo feminino, desordem articular preexistente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda. O sintoma mais comum nesta fase crônica é o acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizado por dor com ou sem edema, limitação de movimento, deformidade e ausência de eritema. Normalmente, o acometimento é poliarticular e simétrico, mas pode ser assimétrico e monoarticular. Também há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Ocasionalmente, articulações incomuns como temporomandibulares e esternoclaviculares estão acometidas. Em frequência razoável são vistas manifestações decorrentes da síndrome do túnel do carpo, tais como dormência e formigamento das áreas inervadas pelo nervo mediano. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva semelhante à artrite psoriática ou artrite reumatoide (BRASIL, 2017b).

#### *1.3.5.4 Manifestações atípicas e graves*

Caso o paciente com suspeita de Chikungunya apresente alguma manifestação listada no Quadro 2, será classificado como forma atípica da doença (RAJAPAKSE; RODRIGO; RAJAPAKSE, 2010 apud BRASIL, 2015c). Em áreas com circulação de Chikungunya, podem ocorrer casos com manifestações atípicas que não apresentam febre e dor articular. Essas manifestações podem ser ocasionadas por efeitos diretos do vírus, pela resposta imunológica ou pela toxicidade a medicamentos (BRASIL, 2015c).

Quadro 2 - Formas atípicas da chikungunya.

Sistema/Órgão	Manifestações
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, Síndrome de Guillain-Barré, Síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias.
Olho	Neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte.
Cardiovascular	Miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia e instabilidade hemodinâmica.
Pele	Hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas e ulcerações aftosa-like.
Rins	Nefrite e insuficiência renal aguda.
Outros	Discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal.

Fonte: adaptado de Rajapakse, Rodrigo e Rajapakse (2010) apud Brasil (2015).

### 1.3.6 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo CHIKV baseia-se no isolamento viral, na identificação de RNA viral através de técnicas moleculares, como RT-PCR e PCR em tempo real, e a detecção de anticorpos IgM e IgG através de testes sorológicos utilizando o ELISA e/ou testes imunocromatográficos rápidos (LO PRESTI et al., 2014).

As amostras colhidas durante a primeira semana após o início dos sintomas devem ser testadas por dois métodos: sorológico (IgM e IgG ELISA) e virológico (RT-PCR e isolamento). As amostras são geralmente sangue ou soro, mas nos casos neurológicos com características meningoencefalíticas, líquido cefalorraquidiano também podem ser coletados. Para a detecção do vírus por isolamento e por RT-PCR a partir de tecidos e/ou órgãos as informações na literatura são limitadas. Na suspeita de casos fatais, a detecção de vírus pode ser testada nas amostras disponíveis. A seleção do teste laboratorial adequado baseia-se na origem da amostra (humana ou coleta de mosquitos) e na data de início dos sintomas, no caso de seres humanos (BRASIL, 2014).

Outra estratégia para confirmação sorológica é a sorologia pareada. Neste caso, duas amostras devem ser coletadas, a primeira na fase aguda da doença e a segunda, aproximadamente, 15 dias após a primeira. O aumento de 4 vezes no título dos anticorpos demonstra a reatividade específica (BRASIL, 2017b).

As amostras clínicas utilizadas para o diagnóstico podem ser: sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, saliva e urina. As amostras destinadas ao isolamento viral e a pesquisa de RNA, devem ser mantidas em freezer -70°C até o uso. Amostras para sorologia podem ser mantidas a -20°C. O descongelamento repetido dessas amostras deve ser evitado (BRASIL, 2017b).

O diagnóstico diferencial de chikungunya é feito com outras doenças febris agudas associadas à artralgia. O clínico deve estar atento para causas potencialmente fatais e que exijam uma conduta medicamentosa específica imediata, como artrite séptica. Na epidemiologia atual, o principal diagnóstico diferencial, durante a fase aguda, é a dengue, seguida da Zika. Outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial são malária, leptospirose, febre reumática, artrite séptica, e infecção pelo vírus Mayaro (BRASIL, 2017b).

#### 1.4 Diagnóstico diferencial das arboviroses

Por se tratar de doenças febris o diagnóstico diferencial é amplo, devendo-se utilizar os dados epidemiológicos, as manifestações clínicas e laboratorial para levantar os possíveis diagnósticos (CUNHA et al., 2016) (Quadro 3).

Quadro 3 - Diagnóstico diferencial de dengue, Zika e chikungunya.

<b>Manifestação clínica/ laboratorial</b>	<b>Dengue</b>	<b>Zika</b>	<b>Chikungunya</b>
Intensidade da febre	++	+/ausente	+++
Exantema	+	+++	++
Mialgia	++	+	+
Artralgia	+/-	+	+++
Dor retrorbital	+++	++	+
Conjuntivites	-/+	+++	-
Sangramentos	++	-	-/+
Choque	-/+	-	-
Plaquetopenia	+++	-	+
Leucopenia	+++	-	++
Linfopenia	++	-	+++
Neutropenia	+++	-	+
Evolução pós fase aguda	Fadiga	-	Artralgia crônica

Fonte: adaptado de Brasil (2016).

Legenda: +++ = 70-100% dos pacientes; ++ = 40-69%; + = 10-39%; +/- = <10%; - = 0%.

#### 1.5 Tratamento das arboviroses

Atualmente, ainda não existe um tratamento específico para as arboviroses, sendo indicado apenas tratamento sintomático e hidratação, tanto para dengue, como para Zika, como para chikungunya. A terapia utilizada é de suporte sintomático, hidratação e repouso. A droga de escolha é o paracetamol, podendo ser utilizada a dipirona para alívio da dor e febre (BRASIL, 2016).

Nos casos de chikungunya onde há dor refratária à dipirona e ao paracetamol, podem ser utilizados os analgésicos opioides como cloridrato de tramadol e codeína. A codeína pode ser associada à dipirona e ao paracetamol nos casos de dor não responsiva à monoterapia. As

doses de dipirona e paracetamol são as doses padrões recomendadas, estando atento às doses máximas. O tramadol está indicado para as dores moderadas a intensa que não tenham respondido ao uso da dipirona, paracetamol ou associação com codeína (BRASIL, 2015c).

Os anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, nimesulida, ácido acetilsalicílico, associações, entre outros) não devem ser utilizados na fase aguda da chikungunya, devido à possibilidade de dengue. A aspirina também é contraindicada na fase aguda pelo risco de síndrome de Reye e de sangramentos. Os corticosteroides são contraindicados na fase aguda da chikungunya. Recomenda-se a utilização de compressas frias como medida analgésica nas articulações acometidas de 4 em 4 horas por 20 minutos. É necessário estimular a hidratação oral dos pacientes (2 litros no período de 24 horas). A hidratação oral inicia-se na unidade de saúde. Existem evidências que o repouso é fator protetor para evitar evolução da fase aguda para a fase subaguda, sendo de extrema importância. Deve-se evitar atividades que sobrecarreguem as articulações e orientar sobre o posicionamento adequado dos membros favorecendo a proteção articular e o retorno venoso (BRASIL, 2015c).

O uso de corticoide é indicado para a chikungunya na sua fase subaguda ou crônica, com dor moderada a intensa. O medicamento padrão para uso oral é a prednisona. Esta, a depender da dose, terá efeito predominante anti-inflamatório (dose menor ou igual a 0,5mg/Kg de peso/dia), dose intermediária entre ação anti-inflamatória e início de ação imunossupressora (maior que 0,5mg até dose menor que 1mg/kg de peso por dia) e dose predominantemente imunossupressora independente de sua ação anti-inflamatória (dose maior ou igual a 1mg/kg de peso/dia). No tratamento da dor, a dose indicada é 0,5 mg/Kg de peso/dia, em dose única pela manhã. Corticoides podem ser prescritos para pacientes na fase crônica que ainda não o tenham utilizado. Para o tratamento da fase crônica da doença, pode ser iniciado a hidroxicloroquina na dose de 6mg/kg/dia (dose máxima 600mg/dia) via oral, por um período de seis semanas (BRASIL, 2017b). No caso de erupções pruriginosas, relacionadas à Zika, os anti-histamínicos podem ser considerados (CUNHA et al., 2016).

## **1.6 Vetores e transmissão das arboviroses**

Arbovírus são vírus transmitidos por artrópodes (*Arthropod-borne virus*) e são assim designados não somente pela sua veiculação através de artrópodes, mas, principalmente, pelo fato de parte de seu ciclo replicativo ocorrer nos insetos. São transmitidos aos seres humanos e outros animais pela picada de artrópodes hematófagos (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

A transmissão do vírus da dengue é dependente da picada do mosquito vetor *Aedes aegypti* e, em menor extensão, pelo *Aedes albopictus*. A distribuição geográfica dos casos de dengue espelha a distribuição geográfica dos seus vetores, destacando o motivo da densidade de mosquitos ser um parâmetro importante para a previsão de epidemias de dengue (WHO, 2014).

Assim como a dengue, a chikungunya é transmitida pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*. No continente africano, o ciclo do CHIKV ocorre, essencialmente, em áreas florestadas, envolvendo mosquitos vetores silvestres do gênero *Aedes*, como o *Aedes furcifer-taylori*, por exemplo, e primatas não humanos. Já no continente asiático, o ciclo de transmissão do CHIKV esteve geralmente associado ao mosquito urbano *Aedes (Stegomyia) aegypti* e ao homem. Entretanto, durante a epidemia de Chikungunya na ilha Reunião, observou-se baixo número de *Ae. aegypti* e uma elevada densidade de *Aedes (Stegomyia) albopictus* na área. A análise da sequência do material genético do CHIKV circulante mostrou uma mutação específica na proteína do envelope desse vírus (E1-A226V). Essa mutação pontual do CHIKV aumentou significativamente sua capacidade de infectar o *Ae. albopictus*, tornando esse mosquito um excelente vetor para o homem em diversas áreas onde o *Ae. aegypti* não está presente (LIMA-CAMARA, 2016; KUCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2012; TSETSARKIN et al., 2007).

No Brasil, estudo realizado em 2014 comprovou que tanto as populações brasileiras de *Ae. aegypti* quanto as de *Ae. albopictus* apresentam elevada competência vetorial para o CHIKV, o que torna essa arbovirose uma potencial ameaça para o país (LIMA-CAMARA, 2016; VEGA-RÚA et al., 2014).

Há relatos de transmissão do CHIKV da mãe para o feto, porém só ocorre quando a mãe fica doente nos últimos 7 dias (última semana) de gravidez. Neste caso, a criança mesmo que nasça saudável, deve permanecer internada por uma semana para observação e tratamento imediato se desenvolver a doença que, nestes casos, apresenta quadros graves com manifestações neurológicas e na pele (BRASIL, 2019d).

O vírus Zika, assim como o DENV e o CHIKV, é usualmente transmitido ao homem pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*, dentre eles, o *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. hensilli*, e *Ae. aegypti*. A espécie *Ae. hensilli* foi a predominante na Ilha de Yap durante a epidemia de 2007. Nas Américas, o principal vetor é o *Ae. aegypti* (DIALLO et al., 2014; GRARD et al., 2014; LEDDERMANN et al, 2014).

Há evidências de que a mãe infectada com o vírus Zika nos últimos dias de gravidez pode transmitir o vírus ao recém-nascido durante o parto. Besnard e colaboradores (2014) detectaram o vírus no soro de dois recém nascidos, utilizando a técnica de reação em cadeia da

polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), encontraram evidências de infecção pelo vírus Zika nos recém-nascidos.

Foy e colaboradores (2011) mencionaram evidências clínicas e sorológicas de transmissão do vírus Zika por contato direto pessoa-pessoa. Trata-se de um cientista dos Estados Unidos (estado de Colorado) que contraiu o vírus em 2008, trabalhando na Vila de Bandafassi, região endêmica localizada em Senegal e que, posteriormente, ao voltar para casa transmitiu o vírus para a esposa provavelmente por contato sexual. Duvida-se da possível transmissão do vírus pela picada de mosquito considerando-se que a esposa adoeceu após 9 dias do marido ter voltado para casa e, o período de incubação extrínseca é superior a 15 dias. Adicionalmente, na localidade onde foi reportado o caso normalmente é capturada a espécie *Aedes vexans*, do subgênero *Aedimorphus*, e os vetores do vírus Zika são, principalmente, do subgênero *Stegomyia*.

Gourinat e colaboradores (2015) e Musso e colaboradores (2015) demonstraram a presença do vírus em sêmen de paciente de Taiti que apresentou sintomas compatíveis com infecção pelo Zika além de hematospermia (presença de sangue no esperma). O resultado sugere replicação viral no trato genital e a possibilidade de transmissão pela via sexual.

Musso e colaboradores (2014) detectaram vírus Zika através da técnica RT-PCR, em amostras de sangue de doadores que estavam assintomáticos para o momento da doação. Os resultados permitiram alertar as autoridades de saúde sobre o risco de transmitir o vírus através da transfusão de sangue.

O vírus Zika foi isolado, pelo Instituto Adolfo Lutz e, confirmado pelo Instituto Evandro Chagas, de um paciente que recebeu uma transfusão sanguínea de um doador que estava em período de incubação do vírus. A possibilidade de o vírus Zika ser transmitido por sangue e hemoderivados levanta a questão da inclusão das arboviroses na triagem de doadores de sangue (VASCONCELOS, 2015).

## **1.7 Prevenção, controle e vigilância das arboviroses**

A ocorrência de epidemias de dengue, chikungunya e Zika está intimamente relacionada à dinâmica populacional, envolvendo aspectos socioculturais e econômicos e suas interrelações com os demais componentes da cadeia de transmissão. Essa dinâmica atribui um enorme desafio para a saúde pública, exigindo a reestruturação de sua organização, incluindo desde a vigilância, controle, assistência, pesquisa e laboratórios até a sociedade civil (SÃO PAULO, 2017).

A principal forma de prevenção dessas arboviroses é a drástica redução da população do mosquito transmissor. Desse modo, as vigilâncias entomológica e epidemiológica devem ser aliadas às ações de combate ao vetor. Portanto, estas atividades devem se constituir em um programa global em cada território, sob responsabilidade de uma única instituição, mesmo que operacionalizado por profissionais com distintos perfis de capacitação (PEREIRA et al., 2011).

Os propósitos da vigilância epidemiológica e dos programas de controle vão, desde o impedimento de introdução de circulação dos vírus do dengue em áreas indenes, até a simples redução do número de casos em áreas epidêmicas e endêmicas, sendo de fundamental importância que a implementação das atividades de controle ocorra em momento oportuno. Nesse caso, oportunidade é entendida como detecção precoce da circulação viral e adoção de medidas de bloqueio adequadas para interromper a transmissão. Além disso, é importante o acompanhamento dos vírus circulantes e monitoramento das formas clínicas graves (PEREIRA et al., 2011; TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

Várias são as maneiras de se implementar uma vigilância ativa sendo quatro os componentes fundamentais: notificação, busca ativa e investigação de casos; vigilância laboratorial; vigilância das formas clínicas; e vigilância entomológica (BRASIL, 2002).

O Plano Integrado em Saúde para Prevenção, Controle e Enfrentamento da Dengue e outras Arboviroses, desenvolvido pela Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, sugere a abordagem intersetorial das arboviroses e sua complexidade, sendo importante abordar quatro eixos estratégicos: Vigilância em Saúde, Assistência à Saúde, Mobilização e Comunicação em Saúde e, Capacitação e Educação Permanente (SES-DF, 2018).

A prevenção e o controle dessas doenças exigem, portanto, a aplicação do conhecimento acumulado por diversos parceiros com integração das intervenções. A redução da letalidade depende da detecção precoce de casos, de um sistema de referência ágil, do manejo adequado, da reorientação da rede de assistência durante epidemias e da capacitação de profissionais de saúde em todos os níveis de atenção (SÃO PAULO, 2017).

Dengue, chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika são doenças de notificação compulsória, e estão presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, unificada pela Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2018).

A vigilância epidemiológica da dengue tem como objetivos evitar a ocorrência das infecções pelo vírus da dengue em áreas livres de circulação, detectar precocemente as epidemias, controlar as epidemias em curso, reduzir o risco de transmissão da dengue nas áreas

endêmicas e reduzir a letalidade de casos graves, mediante diagnóstico precoce e tratamento oportuno e adequado (BRASIL, 2009).

Os casos suspeitos de Zika em gestantes e os óbitos são de notificação compulsória imediata (em até 24 horas). O objetivo da vigilância de Zika é acompanhar a tendência dos casos, conhecer a distribuição geográfica, as principais manifestações clínicas e outras complicações, identificar grupos etários mais acometidos, gestantes e nascidos com síndrome congênita relacionada ao vírus Zika. Em gestantes e nascidos com síndrome congênita o objetivo é garantir a detecção oportuna e assistência adequada dos casos, tendo em vista as especificidades desses dois grupos (CUNHA et al., 2016).

Os objetivos da vigilância epidemiológica da Chikungunya são detectar precocemente os casos e o local provável de infecção (LPI); reduzir a magnitude de ocorrência de febre de chikungunya por meio da identificação precoce de áreas com maior probabilidade de ocorrência de casos, visando orientar ações integradas de prevenção, controle e organização dos serviços de saúde; e fornecer indicadores entomológicos e epidemiológicos que apoiem a definição de grupos e áreas prioritárias de intervenção (BRASIL, 2014a).

Em relação à prevenção por vacinas, apenas a dengue está um passo à frente. Em 2015, a Dengvaxia, uma vacina viva atenuada contra a dengue, consistindo de uma mistura de quatro quimeras do vírus da febre amarela e dengue, desenvolvida pela Sanofi Pasteur, completou estudos clínicos de fase III com testes de eficácia em mais de 35.000 crianças entre 2 e 16 anos em 10 países com endemia de dengue (HADINEGORO et al., 2015). A vacina foi recomendada para uso em países endêmicos para dengue pelo *Scientific Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* da Organização Mundial de Saúde (OMS) e atualmente é licenciada em 14 países endêmicos de dengue (WHO, 2016b).

Durante os dois primeiros anos após a imunização, a Dengvaxia reduziu a prevalência da doença de dengue, leve e grave, em 57% entre os 2 e os 16 anos de idade com eficácia contra doenças causadas por DENV-1 e DENV-2 em comparação com DENV-3 e DENV-4. No entanto, durante o terceiro ano, a eficácia protetora entre todos os grupos etários contra a hospitalização por DENV caiu para 16,7% (HADINEGORO et al., 2015; VILLAR et al., 2014; CAPEDING et al., 2014; SABCHAREON, 2012).

## **1.8 Inquéritos soroepidemiológicos**

As características clínicas e epidemiológicas peculiares das arboviroses no Brasil despertam o interesse de pesquisadores e órgãos nacionais e internacionais de saúde pública,

tendo em vista a importância da identificação dos fatores que determinam as distintas formas de expressão individual e coletiva dessas infecções visando o aperfeiçoamento do seu tratamento e controle, pois são doenças transmitidas por vetores no mundo com maior número de casos (BARRETO; TEIXEIRA, 2008).

As informações em saúde são cada vez mais essenciais para o planejamento, a programação, o monitoramento e a gestão das intervenções em saúde coletiva e individual. Isto se deve principalmente no contexto de mudanças do padrão epidemiológico, ampliação do conceito saúde-doença, bem como a incorporação das atividades de promoção da saúde. As informações oriundas das fontes de dados secundários dos sistemas de informação em saúde são fundamentais, mas insuficientes para responder às necessidades da gestão. Daí a importância crescente de inquéritos populacionais, entendidos como componentes fundamentais para um sistema nacional de informações em saúde (MALTA et al., 2008).

No Brasil, inquéritos são utilizados desde a metade dos anos 1970, mas há registros de sua utilização bem antes disso. Desde 1911, Carlos Chagas já utilizava visitas domiciliares para registrar que havia uma grande desproporção entre casos agudos e graves de tripanossomíase americana nas áreas endêmicas (DIAS et al., 2002; VILLELA et al., 2005). Em meados dos anos 1960, com a criação dos inquéritos nacionais por amostras domiciliares com periodicidade definida e a popularização da computação pessoal nos anos 1980, uma grande quantidade de informação na forma de bases de dados passou a estar disponível (NORONHA, 2002).

Os inquéritos em saúde são importantes para produzir informações que sensibilizem os gestores públicos responsáveis pela implementação das políticas públicas no que se refere aos principais problemas e as iniquidades vividas pela população (MALTA et al., 2008).

Inquéritos soropidemiológicos podem ser realizados no curso ou após as epidemias, com técnicas de detecção de IgM e/ou IgG. O desenho amostral deve ser feito de acordo com os objetivos do estudo, considerando-se a situação epidemiológica da área, no momento da coleta de material. Estes inquéritos fornecem informações mais acuradas de incidência, quando se usa teste para detecção de IgM e de soroprevalência, quando se usa teste para detecção IgG. Neste último, os dados de notificação de demanda espontânea, ou mesmo de busca ativa de casos, quantifica a ocorrência das infecções nos indivíduos na vigência de circulação de mais de um sorotipo dos vírus, identifica as áreas de maior intensidade de circulação, possibilitando o estudo dos fatores de risco associados às taxas de infecção. A determinação dos indicadores de soroprevalência das populações dimensionam a imunidade de grupo que, associadas a outros indicadores, podem ser utilizadas como parâmetro de avaliação da efetividade das atividades

de controle desenvolvidas em cada região (VASCONCELOS et al., 1999; TEIXEIRA et al., 2002).

### **1.9 Análise espacial em saúde**

A Epidemiologia busca compreender e explicar o processo saúde-doença em populações no tempo e no espaço, já a Geografia da Saúde, visa identificar na estrutura espacial e nas relações sociais associações possíveis com os processos de adoecimento e morte nas coletividades. As duas partem da ideia de que os padrões de morbimortalidade e saúde não ocorrem de forma aleatória nas populações, e sim em padrões ordenados que refletem causas subjacentes (CURSON, 1986 apud BRASIL, 2007).

A análise espacial é definida como a capacidade de manipular dados espaciais de diferentes formatos e obter informações adicionais a partir destes. A análise espacial de condições de saúde pode ser um utensílio importante na avaliação do impacto de processos e estruturas sociais na determinação de eventos de saúde. O espaço tem valor intrínseco na análise das relações entre saúde, sociedade e ambiente. Conhecer a estrutura e a dinâmica espacial da população é o primeiro passo para a caracterização de situações de saúde. Além disso, permite o planejamento de ações de controle e alocação de recursos. A análise espacial propicia o restabelecimento do contexto no qual um evento de saúde ocorre, contribuindo para o entendimento dos processos socioambientais envolvidos (BARCELLOS et al., 2002).

O uso de mapas de índices ou taxas de incidência permite a análise refinada da dispersão e dos padrões espaciais do risco de ocorrência de um determinado evento, quando os dados estão dispostos a partir de contagens por áreas e agregados por regiões geograficamente definidas, como regiões administrativas ou sanitárias (NUNES, 2013).

## 2 JUSTIFICATIVA

As arboviroses se configuram como um grande problema de saúde pública no mundo. O estado do Ceará apresenta uma série histórica de dengue com pelo menos 14 anos com epidemia, sendo Quixadá um dos municípios do estado com mais casos notificados, principalmente na epidemia de 2016. O ano de 2016 também foi marcado por uma epidemia de chikungunya no município, que conturbou o serviço de saúde da região. Daí a importância da realização de estudos epidemiológicos que resultem em maior vigilância para controle das arboviroses no município.

Em Quixadá, apenas 102 casos de dengue foram notificados em 2014. A partir do ano seguinte, houve aumento considerável nas notificações, sendo 1.930 em 2015 e 2.870 em 2016. No ano de 2017 ocorreu drástica redução, caindo para 318 notificações. Em 2018, foram notificados 1.145 casos de dengue. O ZIKV não teve grande incidência em Quixadá, até 2019, nenhum caso foi confirmado no município. A chikungunya foi notificada pela primeira vez em Quixadá em 2015, com 118 casos suspeitos. Em 2016, epidemia ocorreu no município e foram notificados 1.747 casos. Em 2017 os casos foram bastante reduzidos tendo apenas 203 casos suspeitos da doença. Em 2018, foram notificados 444 casos (QUIXADÁ, 2019).

Como não há um tratamento específico para essas doenças, nem outra forma de prevenção além do controle do vetor, pesquisas que busquem identificar fatores associados à ocorrência de arboviroses contribuem para um melhor entendimento da sua transmissão e podem auxiliar na conduta de intervenções específicas. Além do que, ainda há divergências sobre quais características socioeconômicas e demográficas possam estar associadas a um maior risco de infecção por arboviroses.

A abordagem da real situação da dispersão dos arbovírus, tem a finalidade de se entender a dinâmica das doenças a partir da análise objetiva da situação epidemiológica do município de Quixadá, podendo servir como alerta para as autoridades, para a tomada de decisões baseada em evidências e a programação de ações em saúde. Assim, contribuirá para uma nova direção para pesquisas de planejamento e operacionalização das ações de controle, sendo possível adotar abordagens distintas e ações diferenciadas na população de maior risco de ocorrência das doenças.

Assim, surge a pergunta de partida: Qual a real soroprevalência de DENV/ZIKV e CHIKV e seus fatores associados na população residente do município de Quixadá-CE, após as epidemias ocorridas em 2016?

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Analisar a soroprevalência de dengue/Zika e chikungunya e seus possíveis fatores associados, na cidade de Quixadá-CE.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Identificar a soroprevalência por dengue/Zika e chikungunya segundo características socioeconômicas e demográficas.
- Descrever as manifestações clínicas associadas às infecções por dengue/Zika e chikungunya.
- Identificar os padrões de distribuição espacial dos casos positivos para dengue/Zika e chikungunya.
- Analisar fatores demográficos, socioeconômicos e clínicos associados à positividade sorológica por chikungunya.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo e local de estudo

Foi realizado um estudo transversal e analítico no período de junho de 2018 a dezembro 2019, no município de Quixadá, Ceará.

Quixadá é um município brasileiro do estado do Ceará que pertence à mesorregião dos Sertões Cearenses (FIGURA 1). É a maior cidade do sertão central, com uma população estimada em 2017 de 86.605 habitantes. Possui uma área de 2.019,834 km<sup>2</sup> e uma densidade demográfica de 43,43 hab/km<sup>2</sup>.

Figura 1 - Localização de Quixadá no estado do Ceará.



Fonte: Abreu, 2006.

A maior parte do território faz parte das depressões sertanejas com maciços residuais. Notabiliza-se também pela geografia rica em monólitos (formações rochosas isoladas na

paisagem), que dominam boa parte da área do município. Seu clima é tropical quente semiárido. A temperatura média anual é de 29°C, com pluviometria média anual ser de 818 mm com chuvas concentradas de fevereiro a maio. Além disso, destacam-se os elevados índices de evaporação e evapotranspiração durante todo o ano aliada à irregularidade do regime de chuvas. Seus municípios limítrofes são, ao Norte: Itapiúna; Noroeste: Choró; Oeste: Quixeramobim; Sul: Banabuiú; Leste: Ibicuitinga; Nordeste: Ibareta. A distância de Quixadá até a capital do estado (Fortaleza) é de 167 km.

## **4.2 Cálculo amostral**

A amostra foi calculada para uma prevalência estimada de 50%, com erro relativo de 5%, e nível de confiança de 95%. A partir dos cálculos, estimou-se uma amostra de 384 participantes de uma população de Quixadá estimada pelo IBGE para o ano de 2017, que foi de 86.605 habitantes. Essa amostra foi estratificada pelos diferentes bairros da cidade.

Todos os bairros foram contemplados com pelo menos uma amostra, a fim de envolver a maior área possível e para que não houvesse influências das regiões com maiores ou menores incidências.

## **4.3 Coleta de dados**

### ***4.3.1 Escolha das residências e dos indivíduos***

Com objetivo indireto de medir a prevalência de infecção pelos flavivírus DENV/ZIKV e por CHIKV, foram sorteados pontos aleatórios para cada bairro do município de Quixadá pelo programa ArcGIS 9.2 e inseridos no mapa do município pelo programa Google Earth®. As residências cujos endereços estavam localizados nos pontos sorteados foram incluídas no estudo e todos os moradores da casa sorteada foram convidados a participar da pesquisa, independente de idade e sexo. Em casos onde nenhum morador do imóvel aceitou participar da pesquisa, o domicílio foi excluído e, nesse caso, o domicílio vizinho foi incluído.

Para os moradores que participaram do estudo foi aplicado um questionário de coleta de dados (APÊNDICE A), que abordava os dados gerais de identificação, dados sociodemográficos dos residentes do imóvel, condições de moradia, hábitos de vida,

antecedentes de doença sugestiva de dengue, Zika ou chikungunya, grau de instrução e histórico de sintomas da doença.

Antes da aplicação do questionário e da coleta foi aplicado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para crianças.

#### **4.3.2 Coleta e processamento da amostra biológica**

As amostras biológicas dos participantes da pesquisa foram coletadas por punção venosa a vácuo em tubos BD Vacutainer® com gel separador. Uma amostra de 10 ml de sangue de cada participante foi coletada por profissional devidamente treinado para tal ação.

As amostras foram devidamente catalogadas e armazenadas em caixa térmica de isopor contendo bolsas de gelo para mantê-las até chegada no laboratório do Hospital Municipal Dr. Eudásio Barroso, localizado em Quixadá, onde as amostras eram centrifugadas por 10 min a 3000rpm em temperatura ambiente, em seguida, aliquotadas para tubos criogênicos e armazenadas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  até posterior análise sorológica (FIGURA 2).

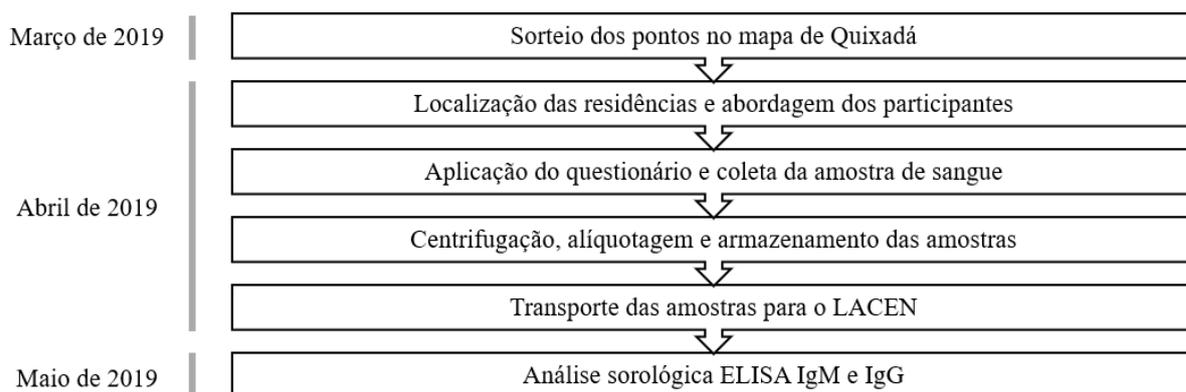
Figura 2 - Amostras de sangue em tubos BD Vacutainer®, alíquotas de soro em tubos criogênicos e armazenamento das amostras.



Fonte: Autor, 2020.

Semanalmente, as amostras foram transportadas para o Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará (LACEN) de Fortaleza onde foram processadas através de testes sorológicos de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), que determinaram a presença de anticorpos IgM ou IgG contra CHIKV e DENV/ZIKV (FIGURA 3).

Figura 3 - Esquema da realização do Inquérito.



Fonte: Autor, 2020.

## 4.4 Análises

### 4.4.1 Análise das amostras

Foram coletadas 411 amostras, sendo usado como critério de exclusão o fato da quantidade da amostra ser insuficiente para a realização dos seis testes sorológicos. As amostras foram testadas pelo método de imunoenensaio enzimático através dos kits ELISA anti-IgM (SERION ELISA classic Dengue Virus IgM) da Virion\Serion® e ELISA anti-IgG (Panbio Dengue IgG Indirect ELISA) da Panbio®, para a detecção de anticorpos IgM e IgG anti-DENV (FIGURA 4). A detecção dos anticorpos IgM e IgG anti-ZIKV foi feita pelos kits ELISA anti-IgM (Zika Virus IgM  $\mu$ -capture) da Novagnost® e ELISA anti-IgG (Zika virus IgG) da Euroimmun®. E para detecção dos anticorpos IgM e IgG anti-CHIKV, utilizou-se os kits Anti-Vírus Chikungunya ELISA IgM e IgG da Euroimmun®. Os testes foram realizados seguindo todas as recomendações dos fabricantes.

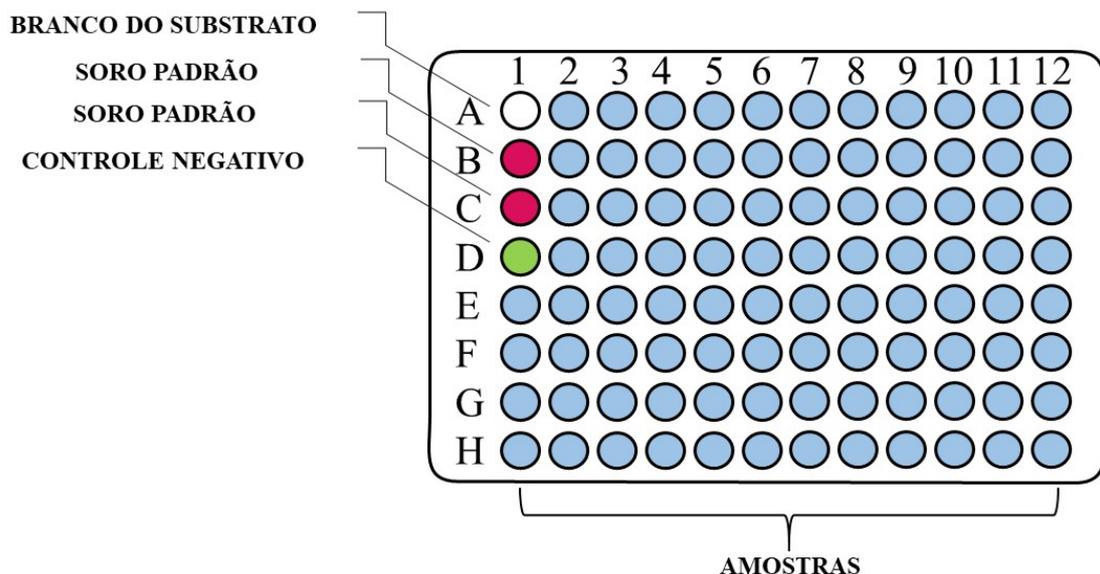
#### *ELISA IgM anti-Dengue*

O teste SERION ELISA classic Dengue Virus IgM (Virion\Serion®) é um imunoenensaio quali-quantitativo para detecção de anticorpos IgM contra o vírus Dengue (DENV 1-4) no soro. A reação consiste na interação específica de anticorpos com antígenos correspondentes. Os poços da microplaca do kit são revestidos com antígenos específicos do vírus da dengue. Caso haja anticorpos na amostra de soro, eles serão ligados aos antígenos fixados na microplaca, formando um complexo antígeno-anticorpo. Um anticorpo secundário, conjugado com a enzima fosfatase alcalina, detecta e liga-se ao complexo imune. O substrato incolor p-nitrofenil

fosfato é então adicionado e convertido no produto corado p-nitrofenol. A intensidade da cor desta reação é proporcional à concentração de anticorpos na amostra e é medido por fotometria usando um comprimento de onda de 405 nm.

Para a realização do teste, 10 µl de cada amostra foram diluídas em 1000 µl de tampão de diluição (tampão de fosfato contendo proteína e Tween 20 – DILB) disponível no kit e pronto para uso. Em seguida, preparou-se a microplaca de 96 poços, onde adicionou-se 100 µl dos controles prontos para uso disponíveis no kit (branco do substrato, controle negativo e soro padrão) e de cada uma das amostras diluídas (FIGURA 4).

Figura 4 – Esquematização da microplaca de 96 poços ELISA IgM anti-DENV.



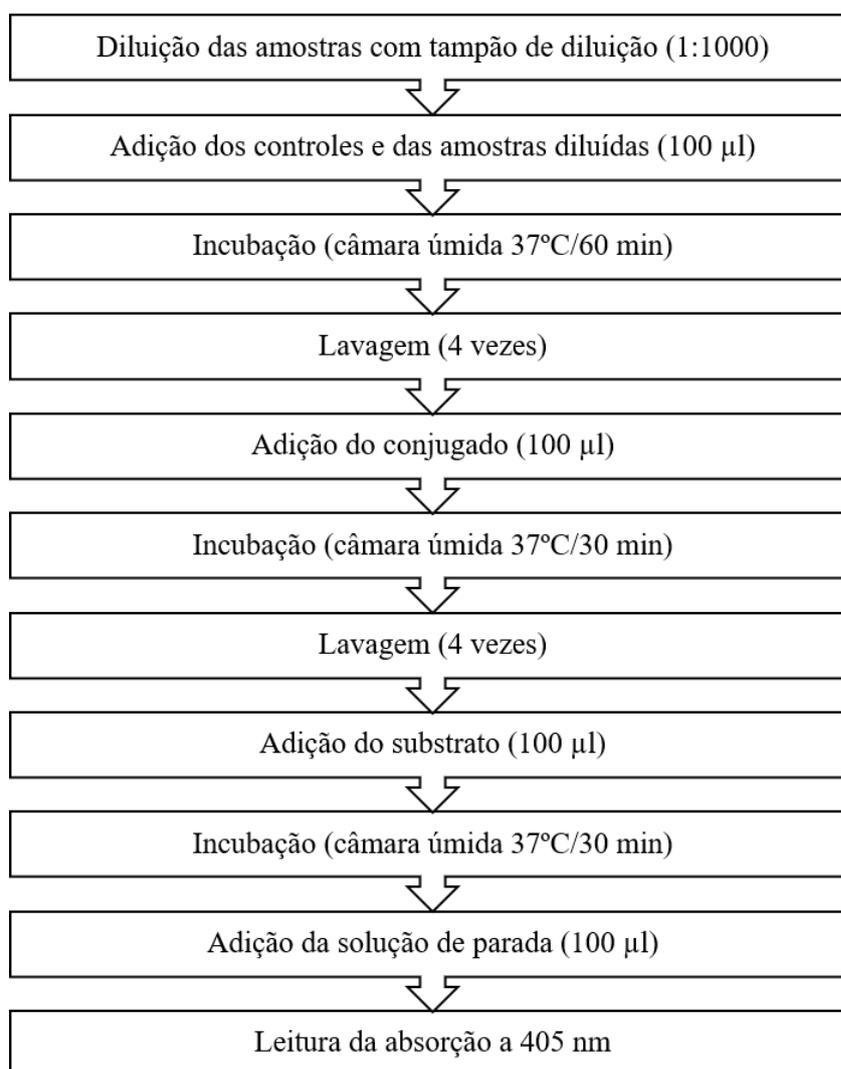
Fonte: Autor, 2020.

Após adição dos controles e das amostras, cobriu-se e incubou-se a microplaca durante 60 minutos em câmara úmida a 37°C. No fim do tempo de encubação, os poços foram lavados na lavadora automática de ELISA. Em seguida, adicionou-se 100 µl do conjugado anti-IgM (anticorpo policlonal dirigido contra IgM humano, conjugado com fosfatase alcalina, estabilizado em solução proteica), incubou-se novamente em câmara úmida a 37°C por 30 minutos e, após, lavou-se novamente a placa. Cem microlitros de substrato (para-nitrofenilfosfato em tampão isento de solventes) pronto para uso foi adicionado em cada um dos poços e a placa foi novamente incubada em câmara úmida a 37°C por 30 minutos.

Por fim, adicionou-se 100 µl da solução de parada em cada um dos poços (hidróxido de sódio 0,1 N) e procedeu-se para a leitura em espectrofotômetro para determinar a densidade

ótica a 405 nm contra o branco do substrato, adotando-se o comprimento de onda de referência entre 620 nm e 690 nm. A execução resumida do teste é mostrada na FIGURA 5.

Figura 5 - Resumo da execução do teste SERION ELISA classic Dengue Virus IgM (Virion\Serion®).



Fonte: Autor, 2020.

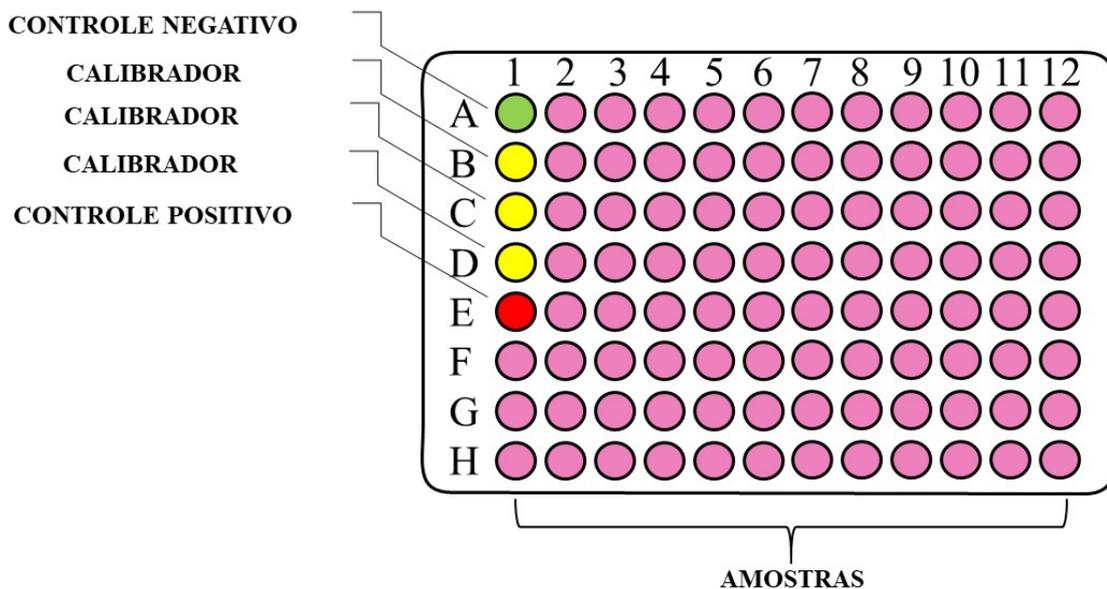
### *ELISA IgG anti-Dengue*

O Panbio Dengue IgG Indirect ELISA destina-se à detecção qualitativa de anticorpos IgG para sorotipos de antígenos da dengue (1-4) no soro. A reação consiste na interação específica de anticorpos com antígenos correspondentes. Os anticorpos do soro, quando presentes, são combinados com antígenos da dengue ligados à superfície de poliestireno das faixas de teste dos micropoços. Um anticorpo IgG anti-humano conjugado à peroxidase é adicionado para detectar o complexo imune. O substrato cromógeno incolor

tetrametilbenzidina/peróxido de hidrogênio é adicionado e hidrolisado pela enzima, assim, o cromógeno adquire uma coloração azul. Depois que a reação é interrompida pelo ácido fosfórico 1M, desenvolverá amarelo. O desenvolvimento da cor é indicativo da presença de anticorpos IgG da dengue na amostra de teste.

Para iniciar os processos, diluiu-se 10 µl do controle positivo, do controle negativo, do calibrador e das amostras em 1000 µl de diluente da amostra (solução salina tamponada com Tris), utilizando tubos de ensaio. Em seguida, pipetou-se 100 µl das amostras diluídas, dos controles e do calibrador nos respectivos micropoços (FIGURA 6). Cobriu-se a placa e incubou-se durante 30 minutos a 37°C.

Figura 6 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-DENV.



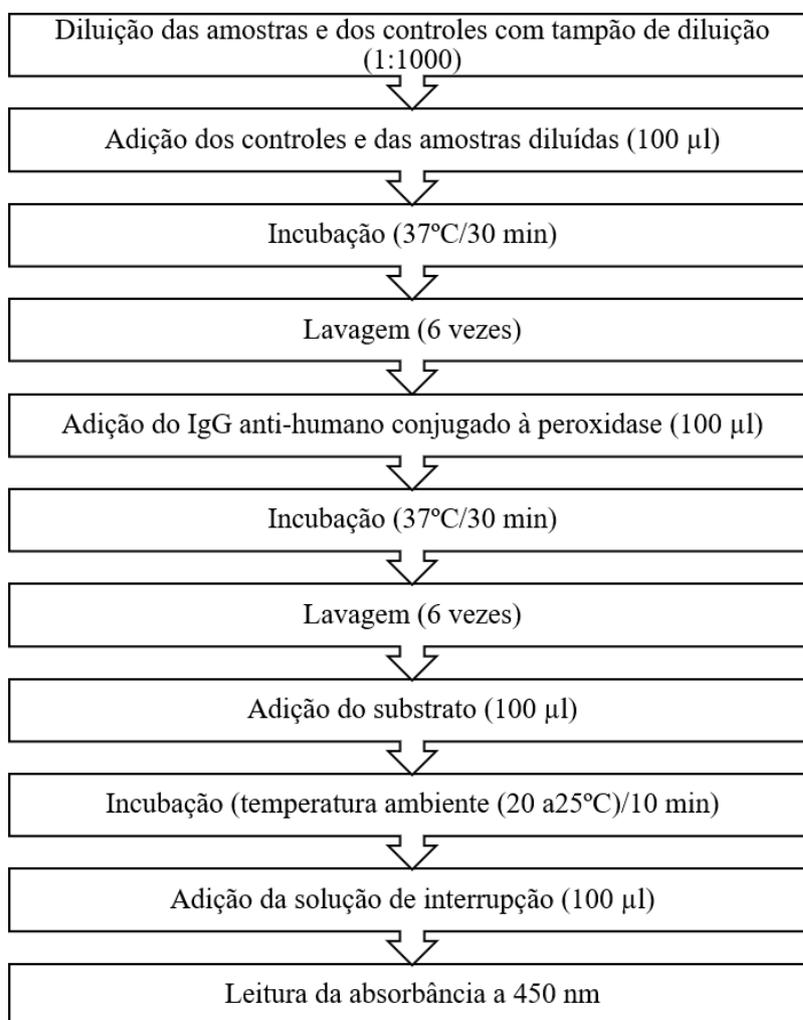
Fonte: Autor, 2020.

Após incubação, lavou-se a placa seis vezes com tampão de lavagem (solução salina tamponada com fosfato com Tween 20) na lavadora automática de ELISA. Logo após, adicionou-se 100 µl do IgG anti-humano conjugado à enzima peroxidase em cada micropoço. Incubou-se novamente durante 30 minutos a 37°C e realizou-se o processo de lavagem novamente.

Após a segunda lavagem, adicionou-se 100 µl do substrato cromógeno (3,3', 5,5' b-tetrametilbenzidina e peróxido de hidrogênio em tampão citrato-ácido cítrico) e incubou-se durante 10 minutos à temperatura ambiente (20 a 25°C). Em seguida, adicionou-se 100 µl da solução para interrupção da reação (ácido fosfórico 1M). Por fim, procedeu-se para a leitura da

absorbância de cada micropoço usando um comprimento de onda de 450 nm com um filtro de referência de 600 nm a 650 nm. A execução resumida do teste é mostrada na FIGURA 7.

Figura 7 - Resumo da execução do teste Panbio Dengue IgG Indirect ELISA (Panbio®).



Fonte: Autor, 2020.

### *Elisa IgM anti-ZIKV*

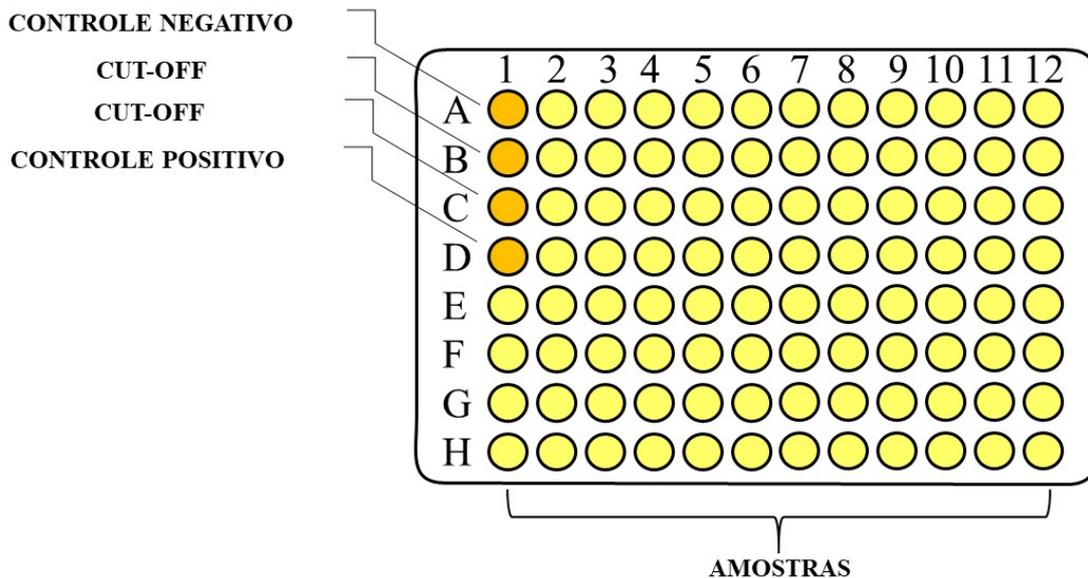
A determinação imunoenzimática qualitativa de anticorpos específicos da classe IgM é baseado na técnica  $\mu$ -capture de ELISA (Novagnost® Zika Viris IgM  $\mu$ -capture). As microplacas são revestidas com anticorpos da classe IgM anti-humano para que se liguem os anticorpos correspondentes da amostra. Após lavagem dos poços, para remover todo o material de amostra não ligado, o conjugado de peroxidase de rábano (HRP) com antígenos do vírus Zika, é adicionado. Este antígeno-conjugado se liga aos anticorpos específicos IgM capturados.

Num segundo passo de lavagem o conjugado não ligado é removido. O complexo imune formado pelo conjugado ligado é visualizado após a adição de substrato de tetrametilbenzidina

(TMB), o que dá uma reação de produto de azul. A intensidade deste produto é proporcional à quantidade de anticorpos específicos IgM da amostra e é medido a uma absorbância a 450/620 nm. O ácido sulfúrico é adicionado para parar a reação. Isso produz uma mudança de cor de azul para amarelo.

Para a realização do teste, 10 µl de cada amostra foram diluídas em 1000 µl de tampão de diluição disponível no kit e pronto para uso. Em seguida, preparou-se a microplaca de 96 poços, onde adicionou-se 100 µl dos controles prontos para uso disponíveis no kit (negativo, cut-off 2x, positivo) e de cada uma das amostras diluídas. Depois de concluída a pipetagem, a placa teste foi coberta e colocada em incubadora durante 60 minutos a 37°C (FIGURA 8).

Figura 8 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgM anti-ZIKV.

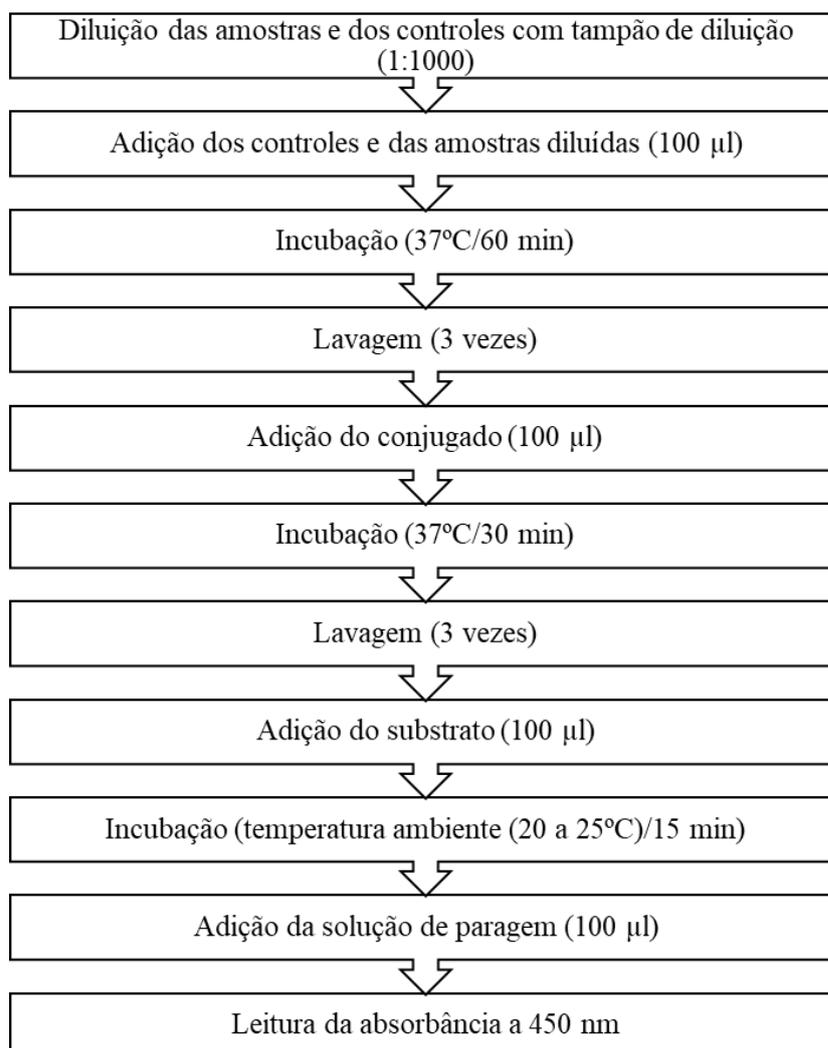


Fonte: Autor, 2020.

Após incubação, lavou-se a placa três vezes com a solução de lavagem na lavadora automática de ELISA. Logo após, adicionou-se 100 µl do IgM anti-humano conjugado à enzima em cada poço. Incubou-se novamente durante 30 minutos a 37°C e realizou-se o processo de lavagem novamente.

Após a segunda lavagem, adicionou-se 100 µl do substrato e incubou-se durante 15 minutos, protegido da luz, à temperatura ambiente (20 a 25°C). Em seguida, adicionou-se 100 µl da solução de bloqueio. Por fim, procedeu-se para a leitura da absorbância de cada poço usando um comprimento de onda de 450 nm com um filtro de referência de 650 nm. A execução resumida do teste é mostrada na FIGURA 9.

Figura 9 - Resumo da execução do teste Zika Virus IgM  $\mu$ -capture (Novagnost®).



Fonte: Autor, 2020.

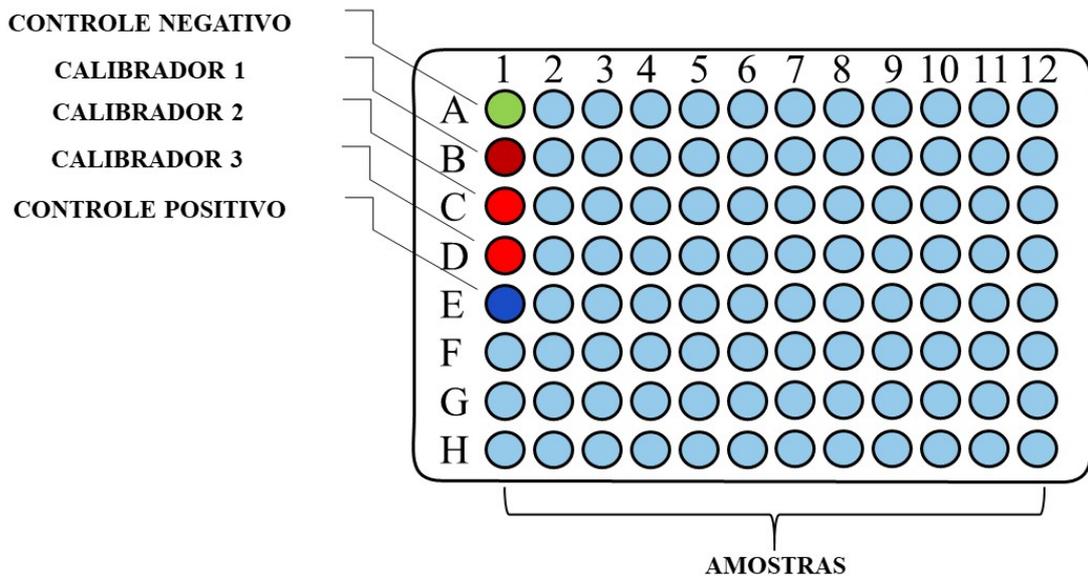
#### *ELISA IgG anti-ZIKV, IgM anti-CHIKV e IgG anti-CHIKV*

Os três testes, por pertencerem à mesma marca (Euroimmun), apresentam o mesmo procedimento. O kit fornece um ensaio quantitativo ou semi-quantitativo *in vitro* para anticorpos humanos em soro ou plasma. O kit contém tiras de microplacas descartáveis, cada uma com 8 poços revestidos com antígenos dos vírus. Na primeira etapa da reação, amostras diluídas do paciente são incubadas nos poços. No caso da amostra positiva, anticorpos específicos se ligarão aos antígenos. Para detecção da ligação do anticorpo, uma segunda incubação é realizada com uso do conjugado enzimático, o qual catalisa uma reação de cor.

Para a realização do teste, 10  $\mu$ l de cada amostra foram diluídas em 1000  $\mu$ l de tampão de diluição disponível no kit e pronto para uso. Em seguida, preparou-se a microplaca de 96 poços, onde adicionou-se 100  $\mu$ l do calibrador, controles positivo e negativo e de cada uma das

amostras diluídas. Depois de concluída a pipetagem, a placa teste foi coberta e colocada em incubadora durante 60 minutos a 37°C (FIGURA 10).

Figura 10 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-ZIKV, IgM anti-CHIKV e IgG anti-CHIKV.

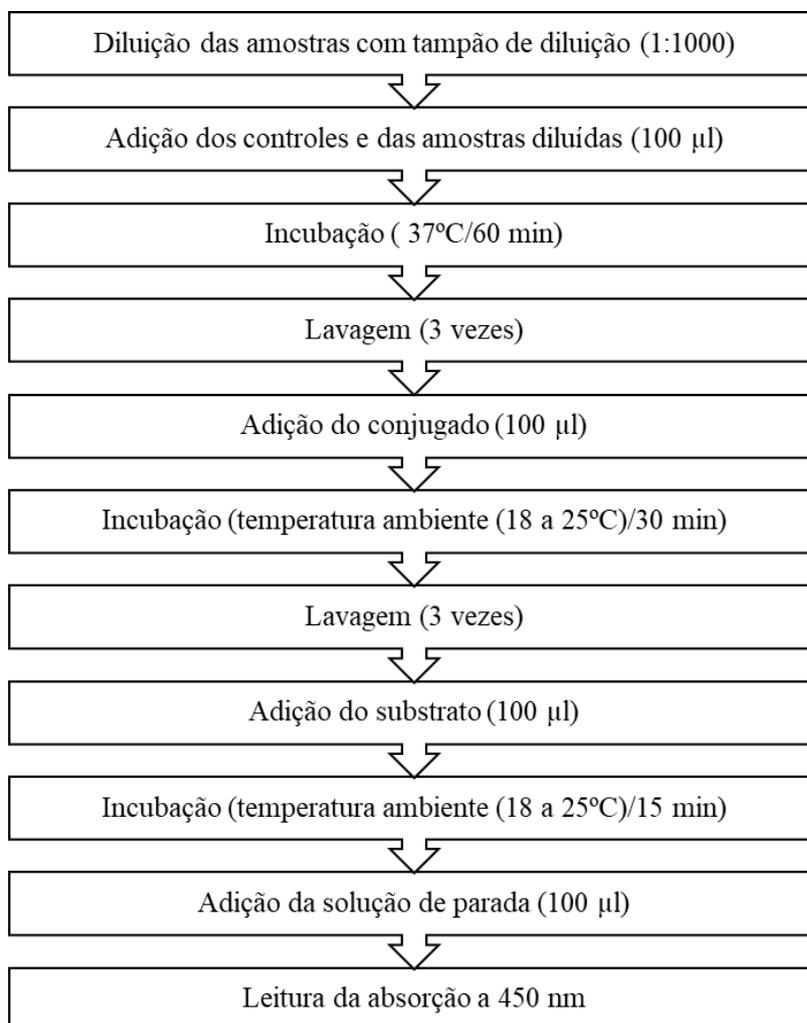


Fonte: Autor, 2020.

Após incubação, lavou-se a placa três vezes com a solução de lavagem na lavadora automática de ELISA. Logo após, adicionou-se 100 µl do conjugado enzimático em cada poço. Incubou-se novamente durante 30 minutos em temperatura ambiente (18 a 25°C) e realizou-se o processo de lavagem novamente.

Após a segunda lavagem, adicionou-se 100 µl do substrato e incubou-se durante 15 minutos, protegido da luz, em temperatura ambiente (18 a 25°C). Em seguida, adicionou-se 100 µl da solução de parada em cada um dos poços da microplaca. Por fim, procedeu-se para a leitura da absorbância de cada poço usando um comprimento de onda de 450 nm com um filtro de referência de 620 nm a 650 nm. A execução resumida do teste é mostrada na FIGURA 11.

Figura 11 - Resumo da execução dos testes Zika vírus IgG por ELISA, Anti-Vírus Chikungunya ELISA (IgM) e Anti-Vírus Chikungunya ELISA (IgG) (Euroimmun®).



Fonte: Autor, 2020.

#### 4.4.2 Definição de caso e indivíduos sintomáticos

Optou-se por trabalhar com a positividade para os dois flavivírus (DENV/ZIKV) pois, por serem vírus geneticamente semelhantes, podem ter ocorrido reações cruzadas nos testes.

Então, para definição de caso de infecção por DENV/ZIKV foi definido como um indivíduo que apresentou sorologias positivas para DENV e/ou ZIKV (IgM e/ou IgG) detectadas usando o ELISA.

O caso de infecção por chikungunya foi definido como um indivíduo que apresentou sorologias positivas para CHIKV (IgM e/ou IgG) detectadas usando o ELISA.

Considerou-se que um indivíduo teve infecção sintomática se já teve febre, mialgia e artralgia a qualquer momento da vida.

#### **4.4.3 Análise dos dados**

Para o processamento eletrônico dos dados utilizou-se os programas EpiInfo versão 7.2 para criação do banco de dados, e o Stata 15.1 para análise do mesmo. Foi realizada primeiramente a análise descritiva das variáveis e posteriormente a análise bivariada com distribuição de frequência, cálculo da razão de prevalência (RP) bruta e da significância estatística de associação entre as variáveis independentes em relação à dependente (RP e seu respectivo intervalo de confiança de 95%), utilizou-se também o teste de Qui-quadrado de Pearson com um erro de 5%.

Realizou-se posteriormente a análise multivariada. O procedimento estatístico para ajuste dos efeitos de confusão foi a regressão de Poisson múltipla, sendo utilizada a razão de prevalência, com as variáveis cujo p-valor foi menor que 0,20 na análise bivariada.

#### **4.4.4 Análise espacial de densidade de Kernel**

O procedimento para estimar densidade de eventos foi a estimativa Kernel. O uso deste tipo de análise espacial mostra a distribuição e um gradiente de intensidade das amostras. A análise desses resultados evidencia as áreas mais quentes ou com maior intensidade para amostras e se há diferença na densidade de amostras. A densidade de Kernel foi feita através do programa ArcGis 9.2.

#### **4.5 Aspectos éticos**

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, por meio do parecer 2.678.588/2018. De acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012), seguindo as determinações desta que são especificidades das pesquisas com seres humanos.

#### **4.6 Riscos e benefícios**

Como riscos, há a possibilidade de desconfortos relacionados à coleta venosa, ainda que raros e passageiros, como dor localizada, hematoma e desconforto no local da coleta. Raramente

ocorrem desmaios ou infecções no local da punção, mas cuidados devem ser tomados para minimizar esses riscos.

O principal benefício será o de contribuir para o conhecimento dos órgãos públicos sobre características da epidemia de dengue no município e um benefício individual das pessoas que participarem do estudo que terão acesso ao seu diagnóstico em relação a essas arboviroses.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Soroprevalência**

Foram coletadas 411 amostras, destas, duas foram excluídas por quantidade insuficiente de soro para a realização dos testes. Das 409 amostras foram testadas, 70,7% (n=289) apresentaram soropositividade para a exposição prévia ao CHIKV e 97,8% (n=400) à exposição prévia a DENV/ZIKV.

### **5.2 Características gerais dos participantes**

Dos indivíduos que participaram da pesquisa, 273 (66,7%) eram do sexo feminino, 216 (52,8%) pertenciam a faixa etária de 31 a 60 anos, 267 (65,3%) se consideraram com a raça parda, 154 (37,7%) tinham ensino médio, 161 (39,4%) eram casados, 115 (28,1%) deles possuíam emprego fixo, 296 (72,4%) tinham renda familiar mensal de 1 a 4 salários mínimos e 374 (91,4%) participantes relataram não serem vacinados contra a febre amarela (TABELA 1).

Tabela 1 - Características gerais da população em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Feminino	273	66,7
Masculino	136	33,3
<b>Faixa etária</b>		
<15 anos	24	5,9
15 a 30 anos	93	22,7
31 a 60 anos	216	52,8
>60 anos	76	18,6
<b>Raça</b>		
Amarela	8	2,0
Branca	79	19,3
Parda	267	65,3
Preta	55	13,4
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	38	9,3
Ensino fundamental	132	32,3
Ensino médio	154	37,7
Ensino superior	85	20,8
<b>Estado civil</b>		
Casado	161	39,4
Divorciado	22	5,4
Solteiro	154	37,6
União estável	36	8,8
Viúvo	36	8,8
<b>Ocupação</b>		
Desempregado	35	8,6
Emprego fixo	115	28,1
Aposentado	67	16,4
Trabalho informal	79	19,3
Dona de casa	64	15,6
Estudante	49	12,0
<b>Renda familiar mensal</b>		
<1 salário mínimo	38	9,3
De 1 a 4 salários	296	72,4
De 4 a 10 salários	50	12,2
≥10 salários	25	6,1
<b>Vacinado contra febre amarela</b>		
Não	374	91,4
Sim	35	8,6

Setenta e dois (17,6%) participantes moravam no bairro Centro. No geral, 408 (99,8%) indivíduos residiam em casas de alvenaria, 397 (97,1%) tinham a casa rebocada, 366 (89,5%) residiam em local com saneamento básico, 408 (99,8%) recebiam coleta regular de lixo, 407 (99,5%) tinham água encanada, 408 (99,8%) tinham energia elétrica, 257 (62,8%) armazenavam água e 210 (51,3%) faziam uso de algum tipo de proteção contra insetos. Trezentos e sessenta e seis (89,5%) tinham caixa d'água, e 326 (79,7%) possuíam algum depósito protegido. A finalidade maior do armazenamento de água era para lavar e limpar a

casa e roupas, sendo relatada por 78,2% (n=201/257) dos participantes que armazenam água (TABELA 2).

Tabela 2 - Condições de moradia da população em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=409)	%
<b>Tipo de moradia</b>		
Alvenaria	408	99,8
Taipa	1	0,2
<b>Rebocada</b>	397	97,1
<b>Saneamento</b>	366	89,5
<b>Coleta regular de lixo</b>	408	99,8
<b>Água encanada</b>	407	99,5
<b>Energia elétrica</b>	408	99,8
<b>Armazena água</b>	257	62,8
<b>Proteção contra insetos</b>	210	51,3
<b>Depósitos presentes na casa</b>		
Caixa d'água	366	89,5
Cisterna	94	23,0
Tanque	78	19,1
Tambor	62	15,2
Pote	8	2,0
<b>Depósitos protegidos</b>		
Não	83	20,3
Sim	326	79,7
<b>Finalidade do armazenamento de água (n=257)</b>		
Para lavar e limpar a casa/roupas	201	78,2
Para consumir	78	30,3
Cozinhar	26	10,2
Para molhar as plantas	11	4,3
Banho	6	2,3
Para os animais	5	1,9

### 5.3 Histórico de doenças prévias

Dos participantes, 45 (11,0%) eram fumantes, 98 (24,0%) ingeriam algum tipo de bebida alcoólica e 136 (33,2%) praticavam atividade física regularmente. Vinte e nove (7,1%) participantes relataram ter diabetes, 103 (25,2%) eram hipertensos e 116 (28,4%) possuíam algum parente de primeiro grau com diabetes. Das doenças relatadas, um destaque para a ansiedade, que foi mencionada por 60 (14,7%) participantes e 183 (44,7%) dos participantes afirmaram fazer uso contínuo de pelo menos um medicamento (TABELA 3).

Tabela 3 - Histórico de doenças dos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Diabetes</b>		
Não	380	92,9
Sim	29	7,1
<b>Hipertensão</b>		
Não	306	74,8
Sim	103	25,2
<b>Parentes de primeiro grau com diabetes</b>		
Não	293	71,6
Sim	116	28,4
<b>Outras doenças e/ou agravos relatados</b>		
Ansiedade	60	14,7
Artrose	53	13,0
Colesterol alto	47	11,5
Artrite	45	11,0
Depressão	31	7,6
Febre reumática	17	4,2
Asma	16	3,9
Insuficiência cardíaca	12	2,9
Câncer	9	2,2
Hipotireoidismo	4	1,0
Fibromialgia	3	0,7
Osteoporose	3	0,7
Epilepsia	2	0,5
<b>Faz uso de algum medicamento</b>		
Não	226	55,3
Sim	183	44,7

### 5.5 Conhecimentos de transmissão, prevenção e tratamento

Trezentos e doze participantes (76,3%) relataram saber como se transmite as arboviroses. Destes, 93,0% (290/312) disseram que as doenças são transmitidas por picada de mosquito. Da mesma forma, 71,4% (292/409) afirmaram que é possível evitar a doença, sendo que a maioria desses, 90,8% (265/292), relataram que cuidados com água parada e lixo é forma mais eficaz de se evitar as arboviroses (TABELA 4).

Tabela 4 - Conhecimentos de transmissão e prevenção das arboviroses relatados pelos participantes em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>n (=409)</b>	<b>%</b>
<b>Sabe como se transmite as arboviroses</b>	312	76,3
<b>Como se transmite</b>	<b>n (=312)</b>	
Picada de mosquito	290	93,0
Água contaminada	34	10,9
Pessoa para pessoa	7	2,2
Mãe para filho	1	0,3
Leite materno	1	0,3
Transfusão sanguínea	1	0,3
<b>É possível evitar as arboviroses</b>	<b>n (=409)</b>	
Sim	292	71,4
Não sei	87	21,3
Não	21	5,1
Talvez	9	2,2
<b>Como se pode evitar</b>	<b>n (=292)</b>	
Cuidados com água parada e lixo	265	90,8
Usando repelente	87	29,8
Usando larvicida	46	15,8
Pulverizando a casa	40	13,7
Usando mosquiteiro à noite	33	11,3
Por telas em portas e janelas	27	9,3
Beber água limpa	8	2,7
Usando vestuário que cubra as partes mais expostas do corpo	3	1,0
Usando camisinha	2	0,7
Usando máscara	2	0,7
Usando mosquiteiro de dia	0	0

Em relação ao tratamento, 39,9% (163/409) disseram não saber se poderiam usar dipirona, 43,3% (177/409) disseram que não pode fazer uso de anti-inflamatórios durante o período de infecção por arboviroses e 48,2% (197/409) não sabiam se pode fazer uso de corticoides (TABELA 5).

Tabela 5 - Conhecimentos sobre o tratamento das arboviroses relatados pelos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n	%
<b>Pode usar dipirona</b>		
Não	91	22,3
Sim	150	36,7
Não sei	163	39,9
Talvez	5	1,2
<b>Pode usar antiinflamatórios</b>		
Não	177	43,3
Sim	57	13,9
Não sei	173	42,3
Talvez	2	0,5
<b>Pode usar corticoides</b>		
Não	153	37,4
Sim	59	14,4
Não sei	197	48,2
Talvez	0	0

### 5.6 Características dos casos positivos para Dengue/Zika

Apenas 17,6% (72/409) de todos os participantes relataram já ter tido dengue e 23 (5,6%) relataram ter tido Zika. Dos que foram positivos para ZIKV (318/409; 77,8%), apenas 3 não positivaram para DENV, supondo, então, que esses seriam casos prováveis de Zika.

A maior soropositividade para DENV/ZIKV se deu no sexo feminino (98,5%), contra 96,3% do sexo masculino. Cem por cento dos indivíduos das faixas etárias de 31 a 60 anos e >60 anos demonstraram soropositividade. A faixa etária de <15 anos apresentou 79,2% de soropositividade, sendo a faixa com menor índice de positividade. Em relação à raça, foram positivos 100% dos indivíduos que se consideraram amarelos e pretos e valor semelhante foi encontrado nos pardos (97,4%) e nos brancos (97,5%).

Os indivíduos analfabetos e com ensino médio também apresentaram 100% de soropositividade. Quem referiu ter ensino superior apresentou a menor percentual de positividade (95,3%). Soropositividade total (100%) também se encontrou nos seguintes grupos populacionais: aposentados, desempregados, trabalhadores informais e donas de casa. A ocupação estudante demonstrou soroprevalência um pouco menor (87,8%). A soropositividade foi bastante semelhante entre as rendas mensais dos participantes, 98,0% naqueles com renda mensal de 1 a 10 salários mínimos e de 97,4% naqueles com renda menor que 1 salário mínimo, já em quem relatou renda maior que 10 salários mínimo a soropositividade foi de 96,0%.

Nos pacientes DENV/ZIKV positivos, o sintoma mais frequentemente relatado foi a dor articular, estando presente em 274 (68,5%) dos participantes soropositivos (TABELA 6).

Tabela 6 - Sinais e sintomas relatados pela população soropositiva para DENV/ZIKV. Quixadá, Ceará, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>n (=400)</b>	<b>%</b>
<b>Sintomas</b>		
Dor articular	274	68,5
Febre	257	64,3
Dor muscular	253	63,3
Dor retrorbital	187	46,8
Dor abdominal	133	33,3
Exantema	110	27,5
Dor nas costas	57	14,3
Conjuntivite	6	1,5
<b>Outras manifestações</b>		
Coceira	7	1,8
Vômito	4	1,0
Sangramento de mucosa	2	0,5
Diarreia	2	0,5
Anorexia	1	0,3
Dificuldade de raciocínio	1	0,3
Mucosite	1	0,3

Dos soropositivos para DENV/ZIKV que relataram ter dor articular, 196 (71,5%) disseram ter dor articular intensa e 54,7% (n=150/274) tiveram a dor iniciando em todas as articulações. Dos soropositivos para DENV/ZIKV que relataram ter dor muscular, 41 (16,2%) disseram ter tido dor muscular iniciando em todas as articulações (TABELA 7).

Tabela 7 - Histórico de dor articular e localização da dor muscular relatado pela população soropositiva para DENV/ZIKV. Quixadá, Ceará, 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>n (=274)</b>	<b>%</b>
<b>Intensidade da dor articular</b>		
Intensa	196	71,5
Moderada	55	20,1
Leve	23	8,4
<b>Local de início da dor articular</b>		
Todas as articulações	150	54,7
Joelhos	67	24,5
Dedos das mãos	52	19,0
Punhos	50	18,3
Tornozelos	48	17,5
Dedos dos pés	39	14,2
Planta dos pés	38	13,9
Cotovelos	23	8,4
Cabeça/pescoço	23	8,4
Lombossacral	17	6,2
Ombros	16	5,8
Tronco/coluna	12	4,4
Quadril	7	2,6
<b>Local da dor muscular</b>		
	<b>n (=253)</b>	
Todas as articulações	41	16,2
Lombossacral	9	3,6
Joelhos	7	2,8
Tronco/coluna	6	2,4
Cotovelos	6	2,4
Punhos	5	2,0
Cabeça/pescoço	4	1,6
Tornozelos	3	1,2
Dedos dos pés	2	0,8
Ombros	2	0,8
Dedos das mãos	2	0,8
Planta dos pés	1	0,4

A dor abdominal foi um sintoma relatado por 33,3% (n=133/400) dos participantes soropositivos para DENV/ZIKV, onde 45,1% (n=60/133) disseram que a dor foi de magnitude intensa. Apenas 4% (16/400) dos soropositivos para DENV/ZIKV relataram terem sido internados durante o período em que estavam com a doença.

### 5.6.1 Distribuição espacial dos casos de dengue/Zika

A análise da densidade de Kernel foi realizada para examinar a distribuição espacial da exposição de DENV/ZIKV em Quixadá (FIGURA 12). Observa-se duas áreas quente de alta densidade de casos na região central do município, que envolve os bairros Campo Velho, Alto São Francisco, Alto da Boa Vista e Triângulo, e uma área de média densidade de casos, que envolve o bairro Campo Novo.

O município apresentou elevadas taxas de soropositividade em praticamente todos os seus bairros (FIGURA 13).

Figura 12 - Mapa da Densidade de Kernel dos casos de dengue/Zika. Quixadá, CE, 2019.

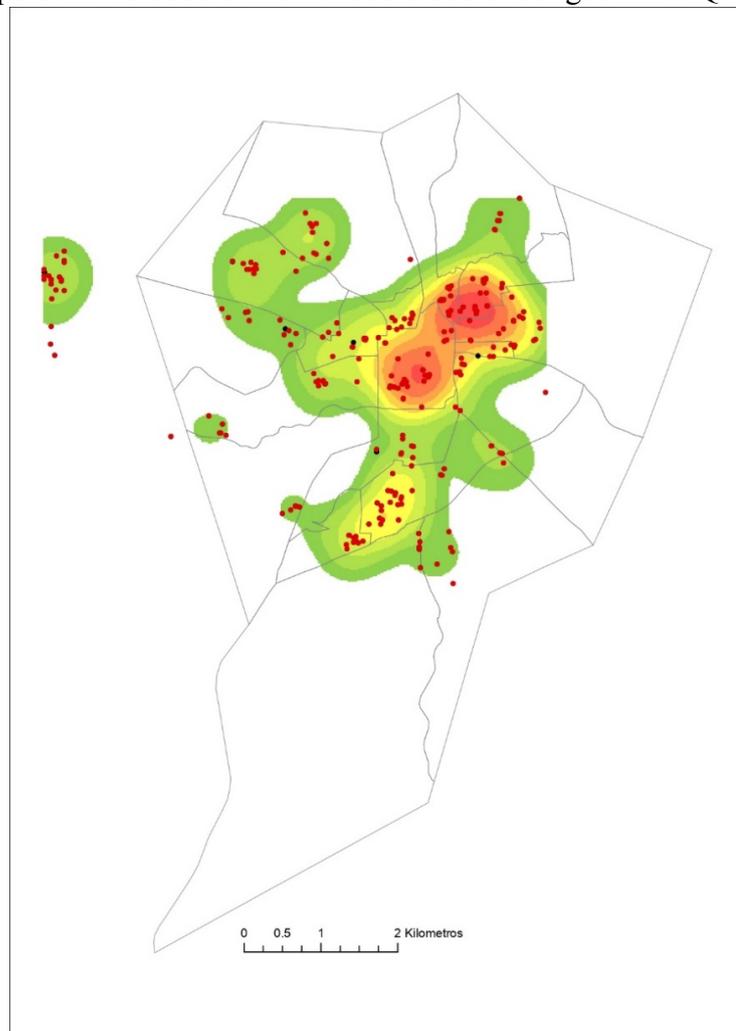
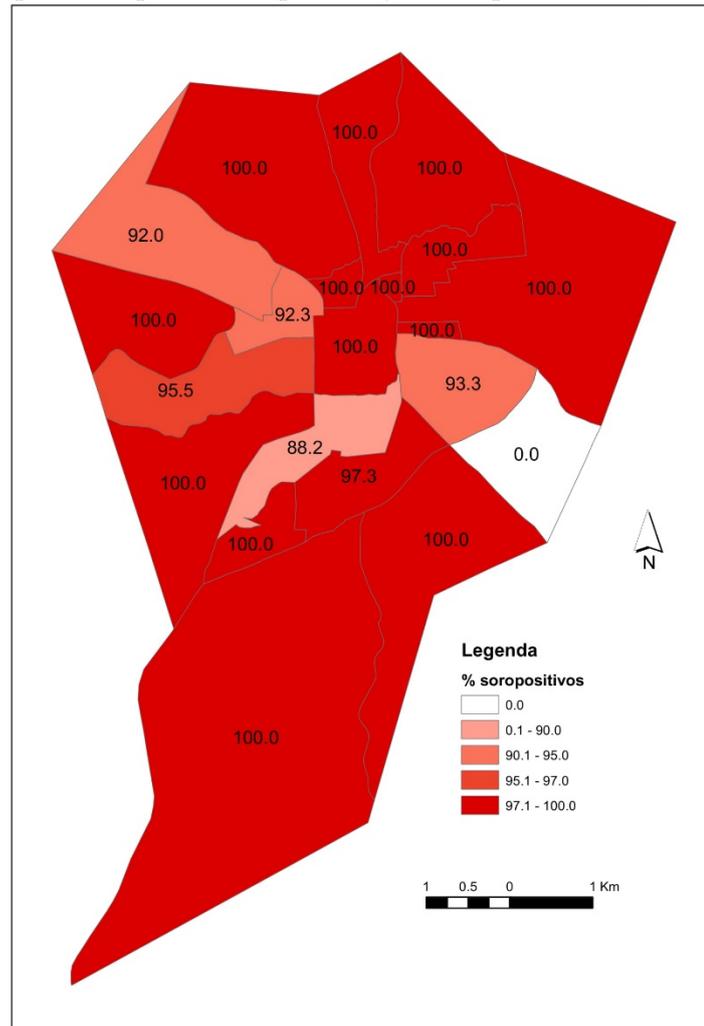


Figura 13 - Mapa da soroprevalência para dengue/Zika por bairro. Quixadá, Ceará, 2019.



## 5.7 Chikungunya

Dos 273 participantes do sexo feminino, 206 (75,5%) foram soropositivos para chikungunya, e dos 136 participantes do sexo masculino, 83 (61,0%) positivaram para CHIKV. Maior soropositividade foi encontrada na faixa etária de 31 a 60 anos (75,0% - 162/216), naqueles com renda familiar mensal menor que um salário mínimo (89,5% - 34/38), em donas de casa (87,5% - 56/64), e naqueles com escolaridade até o ensino fundamental (75,0% - 99/132).

Dos 409 participantes, 240 (58,7%) relataram já ter tido chikungunya e 281 (68,7%) referiram já ter tido alguma arbovirose (dengue, chikungunya ou Zika). Dos 289 (70,7%) que foram soropositivos para CHIKV, 220 (76,1%) haviam feito relato anterior de chikungunya.

Nos sujeitos CHIKV positivos, o sintoma mais frequente relatado foi a dor articular, estando presente em 242 (83,7%) dos participantes soropositivos (TABELA 8).

Tabela 8 – Sinais e sintomas de chikungunya relatados pela população soropositiva para CHIKV. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=289)	%
<b>Sintomas</b>		
Dor articular	242	83,7
Dor muscular	222	76,8
Febre	225	77,9
Dor de cabeça	183	63,3
Rigidez matinal	185	64,0
Dor nos olhos	158	54,7
Pés inchados	145	50,2
Mão inchadas	131	45,3
Pernas inchadas	117	40,5
Dor abdominal	113	39,1
Exantema	93	32,2
Queda de cabelo	54	18,7
Sangramento	1	0,3

Dos soropositivos para CHIKV que relataram ter dor articular, 177 (73,1%) afirmaram ter dor articular intensa, 55,4% (n=134/242) tiveram a dor iniciando em todas as articulações e 46,7% (n=113/242) voltaram a sentir dores nas articulações (TABELA 9). Dos 113 CHIKV positivos que voltaram a sentir dor, 73 (64,6%) sentiam as dores cronicamente.

Tabela 9 - Histórico de dor articular relatado pela população soropositiva para CHIKV que relatou ter tido dor articular. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=242)	%
<b>Intensidade da dor articular</b>		
Intensa	177	73,1
Leve	19	7,9
Moderada	46	19,0
<b>Local de início da dor articular</b>		
Todas as articulações	134	55,4
Joelhos	59	24,4
Dedos das mãos	50	20,7
Tornozelos	46	19,0
Punhos	44	18,2
Dedos dos pés	36	14,9
Planta dos pés	34	14,1
Cotovelos	21	8,7
Cabeça/pescoço	19	7,9
Ombros	14	5,8
Lombossacral	14	5,8
Tronco/coluna	9	3,7
Quadril	6	2,5
<b>Voltou a sentir dores articulares</b>	113	46,7

A dor abdominal foi um sintoma relatado por 39,1% (n=113/289) dos participantes soropositivos para CHIKV, onde 46,9% (n=53/113) disseram que a dor foi de magnitude intensa e 12,4% (n=14/113) voltaram a sentir o sintoma após a chikungunya.

Cento e oitenta cinco soropositivos para chikungunya (64,0%; n=185/289) relataram ter sofrido de rigidez matinal. Destes, 41,6% (n=77/185) sentiram o sintoma por um período menor ou igual a 10 dias e 33,5% (n=62/185) voltaram a sentir rigidez matinal após o período da doença. Vale destacar que 79,0% (n=49/62) passaram a sentir rigidez matinal cronicamente (TABELA 10).

Tabela 10 - Histórico de rigidez matinal relatado pela população soropositiva para CHIKV que relatou ter tido rigidez matinal. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=185)	%
<b>Tempo de rigidez matinal</b>		
≤ 10 dias	77	41,6
10-20 dias	41	22,2
20-30 dias	11	5,9
> 30 dias	56	30,3
<b>Voltou a sentir rigidez matinal</b>		
Não	123	66,5
Sim	62	33,5
<b>Frequência da rigidez matinal</b>		
<b>n (=62)</b>		
Crônico	49	79,0
Esporadicamente	13	21,0

Dez participantes soropositivos para CHIKV (n=10/289; 3,5%) relataram ter tido manifestações neurológicas no período em que tiveram a doença, 6,9% (n=20/289) relataram manifestações dermatológicas e 6,9% (n=20/289) relataram manifestações oftalmológicas. E 3,5% (n=10/289) relataram terem sido internados no período da doença.

### ***5.7.1 Análise espacial dos casos de chikungunya***

A análise da densidade de Kernel foi realizada para examinar a distribuição espacial da exposição de CHIKV em Quixadá (FIGURA 14). Observa-se uma área quente de alta densidade de casos na região central do município, que envolve os bairros Campo Velho, Alto São Francisco, Alto da Boa Vista e Triângulo, e áreas de média densidade de casos, envolvendo os bairros Campo Novo, Centro e Irajá.

Os bairros Irajá, Monte Alegre e Triangulo apresentaram maior soropositividade de chikungunya (100%) (FIGURA 15).

Figura 14 - Mapa da Densidade de Kernel dos casos de chikungunya. Quixadá, CE, 2019.

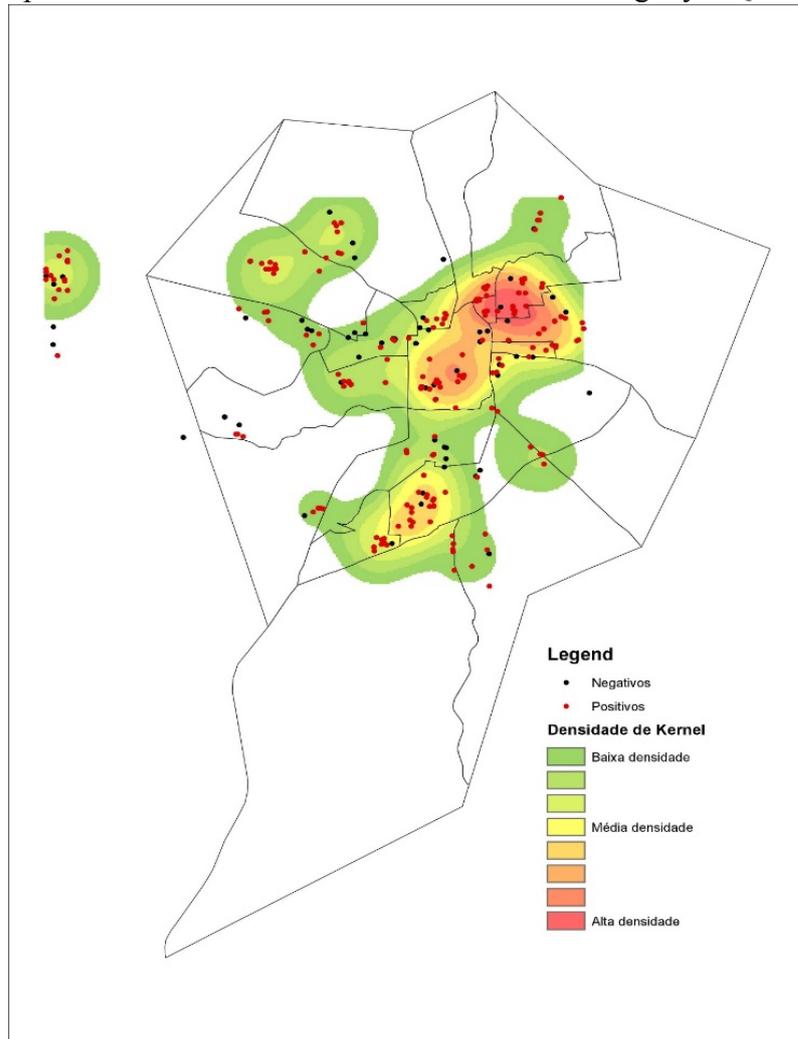
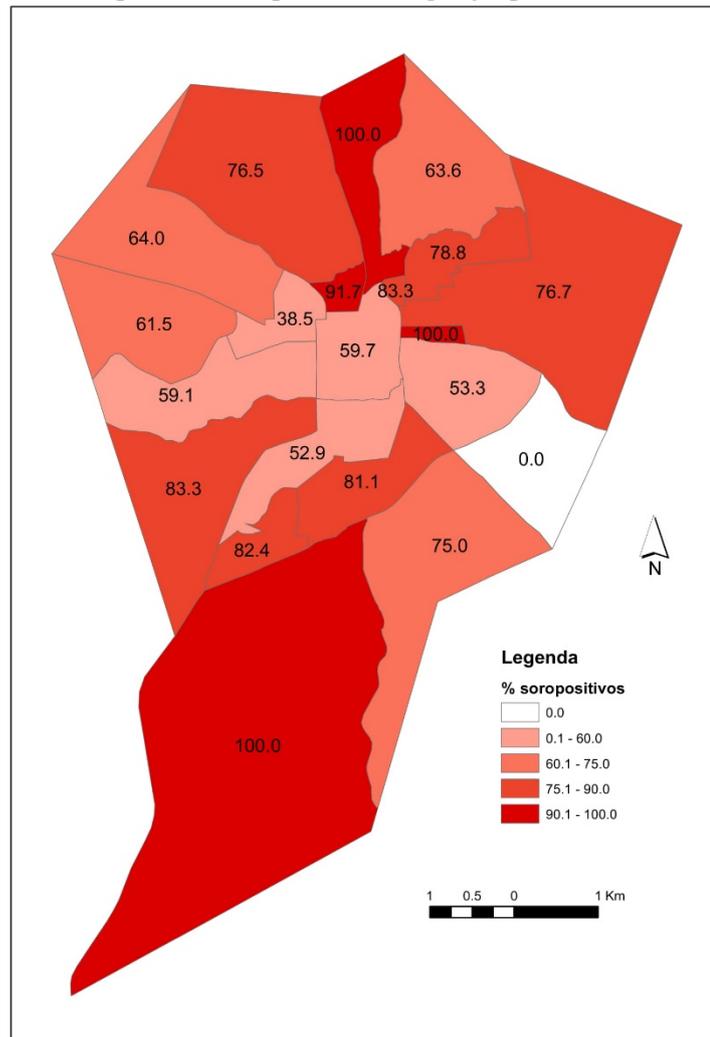


Figura 15 - Mapa da soroprevalência para chikungunya por bairro. Quixadá, Ceará, 2019.



### 5.7.2 Fatores associados à positividade de chikungunya

O sexo feminino foi considerado um fator estatisticamente significativo para a soroprevalência de CHIKV ( $p=0,003$ ), mostrando que mulheres apresentam maiores chances de contrair chikungunya ( $RP=1,23$ ;  $IC95\%=1,06-1,43$ ). Observou-se uma diferença estatisticamente significativa para a soroprevalência entre as faixas etárias ( $p=0,016$ ), destaca-se que a faixa etária de maior soroprevalência para chikungunya foi a de 31 a 60 anos, com soropositividade de 75,0% ( $n=162/216$ ) e a menor positividade ocorreu em menores de 15 anos (45,8%;  $n=11/24$ ). A faixa etária de 31 a 60 anos mostrou maior risco relativo de infecção por chikungunya ( $RP=1,63$ ;  $IC95\%=1,05-2,54$ ) (TABELA 11).

A variável ocupação apresentou diferença estatisticamente significativa para soroprevalência de chikungunya ( $p<0,001$ ), onde um maior risco de infecção por CHIKV foi observado em desempregados ( $RP=1,50$ ;  $IC95\%=1,10-2,06$ ), aposentados ( $RP=1,43$ ;

IC95%=1,06-1,92) e donas de casa (RP=1,64; IC95%=1,24-2,18). Renda familiar também demonstrou p-valor significativo ( $p=0,017$ ), onde quem relatou renda menor que um salário mínimo, apresentou maior risco de infecção por CHIKV (RP=1,59; IC95%=1,11-2,30) (TABELA 11).

Tabela 11 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo características sociodemográficas. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Sexo</b>						
Feminino	273	206	75,5	1,23	1,06-1,43	0,003
Masculino	136	83	61,0	1	-	
<b>Faixa etária</b>						
<15 anos	24	11	45,8	1	-	0,016
15 a 30 anos	93	61	65,6	1,43	0,90-2,26	
31 a 60 anos	216	162	75,0	1,63	1,05-2,54	
>60 anos	76	55	72,4	1,58	1,00-2,49	
<b>Raça</b>						
Amarela	8	6	75,0	1,31	0,84-2,05	0,027
Branca	79	45	57,0	1	-	
Parda	267	199	74,5	1,30	1,06-1,60	
Preta	55	39	70,9	1,24	0,96-1,60	
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	38	28	73,7	1,28	0,98-1,66	0,031
Ensino fundamental	132	99	75,0	1,30	1,06-1,60	
Ensino médio	154	113	73,4	1,27	1,04-1,56	
Ensino superior	85	49	57,7	1	-	
<b>Estado civil</b>						
Casado	161	118	73,3	1,10	0,95-1,28	0,661
Divorciado	22	16	72,7	1,09	0,83-1,45	
Solteiro	154	102	66,2	1	-	
União estável	36	26	72,2	1,09	0,86-1,37	
Viúvo	36	27	75,0	1,13	1,09-1,41	
<b>Ocupação</b>						
Desempregado	35	28	80,0	1,50	1,10-2,06	<0,001
Emprego fixo	115	72	62,6	1,18	0,87-1,59	
Aposentado	67	51	76,1	1,43	1,06-1,92	
Trabalho informal	79	56	70,9	1,33	0,99-1,80	
Dona de casa	64	56	87,5	1,64	1,24-2,18	
Estudante	49	26	53,0	1	-	
<b>Renda familiar mensal</b>						
<1 salário mínimo	38	34	89,5	1,59	1,11-2,30	0,017
De 1 a 4 salários	296	209	70,6	1,26	0,88-1,80	
De 4 a 10 salários	50	32	64,0	1,14	0,76-1,71	
≥10 salários	25	14	56,0	1	-	

A variável bairro mostrou diferença estatisticamente significativa ( $p=0,016$ ). Dentre todos, os que estavam associados à prevalência de infecção por chikungunya, foram Irajá (RP=2,60; IC95%=1,31-5,17), Monte Alegre (RP=2,60; IC95%=1,31-5,17), Triângulo

(RP=2,60; IC95%=1,31-5,17), Herval (RP=2,38; IC95%=1,17-4,84), Alto da Boa Vista (RP=2,17; IC95%=1,04-4,50), Cohab (RP=2,14; IC95%=1,04-4,40), Campo Novo (RP=2,11; IC95%=1,04-4,27) e Campo Velho (RP=2,05; IC95%=1,01-4,17) (TABELA 12).

Tabela 12 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo bairro de residência. Quixadá, Ceará, 2019.

Variável	n	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Bairro</b>						
Irajá	7	7	100,0	2,60	1,31-5,17	
Monte Alegre	5	5	100,0	2,60	1,31-5,17	
Triângulo	8	8	100,0	2,60	1,31-5,17	
Herval	12	11	91,7	2,38	1,17-4,84	
Alto da Boa Vista	12	10	83,3	2,17	1,04-4,50	
Curicaca	6	5	83,3	2,17	1,00-4,70	
Cohab	17	14	82,4	2,14	1,04-4,40	
Campo Novo	37	30	81,1	2,11	1,04-4,27	
Campo Velho	33	26	78,8	2,05	1,01-4,17	
Alto São Francisco	30	23	76,7	1,99	0,97-4,08	
São João	17	13	76,5	1,99	0,95-4,15	0,016
Residencial Raquel de Queiroz	25	19	76,0	1,98	0,96-4,07	
Nova Jerusalém	12	9	75,0	1,95	0,91-4,17	
Planalto Renascer	25	16	64,0	1,67	0,79-3,51	
Jardim dos Monólitos	11	7	63,6	1,65	0,73-3,76	
Carrascal	13	8	61,5	1,60	0,71-3,60	
Centro	72	43	59,7	1,55	0,76-3,17	
Combate	22	13	59,1	1,54	0,71-3,32	
Baviera	15	8	53,3	1,39	0,60-3,20	
Putiú	17	9	52,9	1,38	0,60-3,13	
Planalto Universitário	13	5	38,5	1	-	

Nenhuma das variáveis relacionadas às condições de moradia como: tipo de moradia, casa rebocada, saneamento básico, coleta regular de lixo, água encanada, energia elétrica, armazenamento de água, proteção contra insetos e número de banheiro na casa apresentaram associação com a infecção prévia por CHIKV (TABELA 13).

Tabela 13 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo condições de moradia. Quixadá, Ceará, 2019 (n=409).

Variáveis	n	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Tipo de moradia</b>						
Alvenaria	408	289	70,8	-	-	0,120
Taipa	1	0	0	-	-	
<b>Rebocada</b>						
Não	12	9	75,0	1,06	0,76-1,48	0,738
Sim	397	280	70,5	1	-	
<b>Saneamento</b>						
Não	43	26	60,5	1	-	0,121
Sim	366	263	71,9	1,18	0,95-1,52	
<b>Coleta regular de lixo</b>						
Não	1	0	0	-	-	0,120
Sim	408	289	70,8	-	-	
<b>Água encanada</b>						
Não	2	1	50,0	1	-	0,520
Sim	407	288	70,8	1,41	0,35-5,66	
<b>Energia elétrica</b>						
Não	1	0	0	-	-	0,120
Sim	408	289	70,8	-	-	
<b>Armazena água</b>						
Não	152	100	65,8	1	-	0,096
Sim	257	189	73,5	1,11	0,97-1,28	
<b>Proteção contra insetos</b>						
Não	199	141	70,8	1,00	0,88-1,13	0,933
Sim	210	148	70,5	1	-	
<b>Depósitos presentes na casa</b>						
Caixa d'água	366	255	69,7	0,88	0,74-1,04	0,200
Cisterna	94	69	73,4	1,05	0,91-1,21	0,506
Tanque	78	58	74,4	1,06	0,91-1,23	0,425
Tambor	62	49	79,0	1,14	0,98-1,32	0,116
Pote	8	5	62,5	0,88	0,51-1,51	0,609
<b>Depósitos protegidos</b>						
Não	83	64	77,1	1,11	0,97-1,28	0,148
Sim	326	225	69,0	1	-	
<b>Número de banheiros na casa</b>						
1	240	170	70,8	2,12	0,42-10,55	0,772
2	116	81	69,8	2,09	0,42-10,42	
3	28	20	71,4	2,14	0,42-10,79	
4	13	10	76,9	2,30	0,45-11,75	
5	3	1	33,3	1	-	
6	9	7	77,8	2,33	0,45-12,00	

Vícios como fumar ou ingerir bebida alcoólica, bem como o hábito de praticar atividade física não foram indicadores de infecção prévia por CHIKV (TABELA 14).

Tabela 14 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo hábitos de vida. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Fumante</b>						
Não	364	260	71,4	1,10	0,88-1,39	0,332
Sim	45	29	64,4	1	-	
<b>Ingere bebida alcoólica</b>						
Não	311	220	70,7	1,00	0,86-1,16	0,950
Sim	98	69	70,4	1	-	
<b>Pratica atividade física</b>						
Não	273	197	72,2	1,06	0,92-1,22	0,345
Sim	136	92	67,6	1	-	

Ter hipertensão (RP=1,17; IC95%=1,04-1,33) e fazer uso crônico de algum medicamento (RP=1,16; IC95%=1,02-1,31) estavam associados à prevalência de infecção por chikungunya (TABELA 15).

Tabela 15 - Análise bivariada da soropositividade para CHIKV segundo histórico de doenças. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Diabetes</b>						
Não	380	266	70,0	1	-	0,289
Sim	29	23	79,3	1,13	0,93-1,38	
<b>Hipertensão</b>						
Não	306	207	67,7	1	-	0,021
Sim	103	82	79,6	1,17	1,04-1,33	
<b>Parentes de primeiro grau com diabetes</b>						
Não	293	203	69,3	1	-	0,331
Sim	116	86	74,1	1,07	0,93-1,22	
<b>Faz uso de algum medicamento</b>						
Não	226	149	65,9	1	-	0,020
Sim	183	140	76,5	1,16	1,02-1,31	

O sintoma de maior soroprevalência para chikungunya foi a rigidez matinal, com soropositividade de 92,5% (n=185/200) e a menor positividade ocorreu naqueles que relataram a presença de exantema (83,0%; n=93/112). Alguns sintomas se associaram à prevalência de infecção por chikungunya, dentre os quais: rigidez matinal (RP=1,24; IC95%=1,09-1,43; p<0,001), dor nos olhos (RP=1,13; IC95%=1,02-1,25; p=0,009) e dor articular p=0,006 e RP=1,14, apesar de não ter apresentado um intervalo de confiança significativo (IC95%=0,79-3,92) (TABELA 16).

Tabela 16 - Prevalência de sinais e sintomas de chikungunya da população que relatou ter tido alguma arbovirose. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=281)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Sintomas</b>						
Sangramento	1	1	100,0	1,14	1,10-1,20	0,701
Rigidez matinal	200	185	92,5	1,24	1,09-1,43	<0,001
Dor nos olhos	173	158	91,3	1,13	1,02-1,25	0,009
Dor de cabeça	201	183	91,0	0,95	0,88-1,04	0,429
Mãos inchadas	144	131	91,0	1,09	0,99-1,19	0,052
Pés inchados	161	145	90,1	1,08	0,98-1,18	0,095
Pernas inchadas	130	117	90,0	1,06	0,97-1,16	0,191
Queda de cabelo	61	54	88,5	1,01	0,91-1,13	0,724
Dor articular	275	242	88,0	1,76	0,79-3,92	0,006
Dor muscular	254	222	87,4	1,02	0,87-1,21	0,743
Febre	258	225	87,2	1,00	0,85-1,18	0,972
Dor abdominal	133	112	84,2	1,07	0,97-1,17	0,157
Exantema	112	93	83,0	1,08	0,98-1,19	0,090

Maior soroprevalência foi encontrada naqueles que relataram ter tido dor articular intensa, sendo de 90,3% (177/196), e naqueles que relataram que a dor articular iniciou nos dedos das mãos, totalizando 94,3% (50/53). Uma maior soropositividade também foi encontrada naqueles que relataram não terem voltado a sentir dores articulares após o período de doença com 93,8% (106/113). Os que relataram ter a doença crônica apresentaram soropositividade de 93,8% (76/81), sendo maior que aqueles que relataram sentir dores decorrentes da chikungunya esporadicamente (TABELA 17).

A maior soroprevalência foi encontrada naqueles que relataram ter tido dor abdominal intensa, sendo de 88,3% (53/60), e naqueles que relataram ter voltado a sentir dor abdominal após o período de doença (87,5 – 14/16).

Tabela 17 - Características de dor articular na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=276)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Intensidade da dor articular</b>						
Intensa	196	177	90,3	1,12	0,98-1,28	0,254
Leve	22	19	86,4	1,07	0,87-1,32	
Moderada	57	46	80,7	1	-	
<b>Local de início da dor articular</b>						
Dedos das mãos	53	50	94,3	1,09	1,00-1,18	0,116
Tornozelos	49	46	93,9	1,08	0,99-1,18	0,165
Dedos dos pés	39	36	92,3	1,06	0,95-1,17	0,376
Cotovelos	23	21	91,3	1,04	0,91-1,19	0,615
Planta dos pés	38	34	89,5	1,02	0,90-1,15	0,770
Todas as articulações	150	134	89,3	1,03	0,95-1,13	0,471
Joelhos	67	59	88,1	1,00	0,90-1,11	0,996
Punhos	50	44	88,0	1,00	0,89-1,12	0,992
Ombros	16	14	87,5	0,99	0,82-1,20	0,945
Quadril	7	6	85,7	0,97	0,72-1,32	0,847
Cabeça/pescoço	23	19	82,6	0,93	0,77-1,13	0,401
Lombossacral	17	14	82,4	0,93	0,74-1,17	0,455
Tronco/coluna	13	9	69,2	0,79	0,54-1,12	0,032
<b>Voltou a sentir dores articulares</b>						
Não	113	106	93,8	1,04	0,96-1,12	0,333
Sim	125	113	90,4	1	-	
<b>Frequência da dor articular</b>						
		<b>n=125</b>				
Crônico	81	76	93,8	1,11	0,96-1,28	0,078
Esporadicamente	44	37	84,1	1	-	

Os indivíduos que relataram ter rigidez matinal por um período superior a 30 dias, foram os mais soropositivos (96,5% - 56/58). Maior soroprevalência foi encontrada naqueles que relataram não voltar a sentir rigidez matinal (94,6% - 123/130). Os que relataram ter rigidez matinal crônica apresentaram soropositividade de 94,2% (49/52), sendo maior que aqueles que relataram sentir rigidez matinal esporadicamente (TABELA 18).

Tabela 18 - Histórico de rigidez matinal na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=200)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Tempo de rigidez matinal</b>						
≤ 10 dias	84	77	91,7	1,02	0,91-1,15	0,528
10-20 dias	46	41	89,1	1	-	
20-30 dias	12	11	91,7	1,02	0,84-1,25	
> 30 dias	58	56	96,5	1,08	0,96-1,21	
<b>Voltou a sentir rigidez matinal</b>						
Não	130	123	94,6	1,06	0,97-1,17	0,122
Sim	70	62	88,6	1	-	
<b>Frequência da rigidez matinal (n=70)</b>						
Crônico	52	49	94,2	1,30	0,97-1,75	0,011
Esporadicamente	18	13	72,2	1	-	

Uma soropositividade para CHIKV mais elevada foi encontrada naqueles que não apresentaram manifestações neurológicas (92,1%), dermatológicas (91,7%) ou oftalmológicas (92,6%) (TABELA 19), assim também como naqueles que não precisaram se internar no período da doença (91,7%).

Tabela 19 - Outras manifestações na população em estudo que relatou ter tido chikungunya. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=240)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Manifestações neurológicas</b>						
Não	228	210	92,1	1,10	0,85-1,42	0,284
Sim	12	10	83,3	1	-	
<b>Manifestações dermatológicas</b>						
Não	218	200	91,7	1,00	0,87-1,15	0,893
Sim	22	20	90,9	1	-	
<b>Manifestações oftalmológicas</b>						
Não	216	200	92,6	1,11	0,92-1,33	0,119
Sim	24	20	83,3	1	-	

Dos 312 participantes que relataram saber como se transmite as arboviroses, 218 (69,9%) foram soropositivos para CHIKV. Maior soropositividade foi encontrada em quem relatou que a doença se transmite através do leite materno (100%), por transfusão sanguínea (100%) e de pessoa para pessoa (71,4%) (TABELA 20).

Tabela 20 - Conhecimentos de transmissão e prevenção dos participantes em estudo. Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=409)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Sabe como se transmite as arboviroses</b>	312	218	69,9	1,04	0,91-1,21	0,530
<b>Como se transmite</b>	<b>n (=312)</b>					
Leite materno	1	1	100,0	0,70	0,65-0,75	0,511
Transfusão sanguínea	1	1	100,0	0,70	0,65-0,75	0,511
Pessoa para pessoa	7	5	71,4	0,98	0,61-1,57	0,928
Picada de mosquito	290	203	70,0	1,03	0,76-1,38	0,858
Água contaminada	34	17	50,0	1,45	1,03-2,04	0,007
Mãe para filho	1	0	0	-	-	0,127
<b>É possível evitar as arboviroses</b>	<b>n (=409)</b>					
Talvez	9	7	77,8	1,11	0,78-1,59	
Não sei	87	63	72,4	1,04	0,89-1,20	0,931
Não	21	15	71,4	1,02	0,77-1,35	
Sim	292	204	69,9	1	-	
<b>Como se pode evitar</b>	<b>n (=292)</b>					
Usando camisinha	2	2	100,0	0,70	0,65-0,75	0,351
Por telas em portas e janelas	27	20	74,1	0,94	0,74-1,19	0,617
Cuidados com água parada e lixo	265	183	69,1	1,12	0,91-1,40	0,347
Usando vestuário que cubra as partes mais expostas do corpo	3	2	66,7	1,05	0,47-2,34	0,903
Pulverizando a casa	40	26	65,0	1,09	0,85-1,38	0,471
Usando mosquiteiro à noite	33	21	63,6	1,11	0,85-1,45	0,408
Usando larvicida	46	29	63,0	1,13	0,89-1,43	0,272
Usando repelente	87	52	59,8	1,24	1,03-1,50	0,014
Beber água limpa	8	4	50,0	1,41	0,70-2,83	0,214
Usando máscara	2	1	50,0	1,40	0,35-5,61	0,539
Usando mosquiteiro de dia	0	-	-	-	-	-

Uma porcentagem maior de soropositivos foi observada nos indivíduos que relataram poder fazer uso de dipirona (77,3%), anti-inflamatórios (79,0%) e corticoides (88,1%) durante o tratamento das arboviroses. As variáveis de conhecimento sobre o tratamento das arboviroses demonstraram diferença estatisticamente significativa (TABELA 21).

Tabela 21 - Conhecimentos sobre o tratamento das arboviroses dos participantes em estudo (n=409). Quixadá, Ceará, 2019.

Variáveis	n (=409)	Soropositivo (n)	Soropositivo (%)	RP	IC	p valor
<b>Pode usar dipirona</b>						
Não	91	67	73,6	1,17	0,98-1,38	
Sim	150	116	77,3	1,22	1,06-1,47	0,016
Não sei	168	106	63,1	1	-	
<b>Pode usar anti-inflamatórios</b>						
Não	177	130	73,5	1,13	0,98-1,30	
Sim	57	45	79,0	1,21	1,02-1,44	0,07
Não sei	175	114	65,1	1	-	
<b>Pode usar corticoides</b>						
Não	153	106	69,3	1,04	0,90-1,20	
Sim	59	52	88,1	1,33	1,16-1,52	0,005
Não sei	197	131	66,5	1	-	

Dentre as características gerais dos participantes, após o ajuste para a idade, apenas a variável sexo se manteve associada ao diagnóstico sorológico da CHIKV (RP = 1,23; IC95%: 1,06–1,12; p = 0,034).

Quando ajustada pela idade, a prevalência de rigidez matinal foi 1,23 vezes maior nos indivíduos que tiveram chikungunya (IC95%: 1,08–1,41; p <0,001). E dor nos olhos também se manteve significativa (RP = 1,11; IC95%: 1,01–1,24; p = 0,034). Após o ajuste por faixa etária com regressão hierárquica de Poisson, o único sintoma associado foi a rigidez matinal (RP = 1,20; IC95%: 1,06–1,37; p <0,001) (TABELA 22).

Tabela 22 - Análise multivariada das características gerais dos participantes.

Variável	RR	Modelo 1	Modelo 2
Dor articular	1,76 (0,79-3,92)	-	-
Rigidez matinal	1,24 (1,09-1,43)	1,23 (1,08-1,41)	1,20 (1,06-1,37)
Dor nos olhos	1,13 (1,02-1,25)	1,11 (1,01-1,24)	-
Pés inchados	1,08 (0,98-1,18)	-	-
Mão inchadas	1,09 (0,99-1,19)	-	-
Pernas inchadas	1,06 (0,97-1,16)	-	-
Dor abdominal	1,07 (0,97-1,17)	-	-
Exantema	1,08 (0,98-1,19)	-	-
Manifestações oftalmológicas	1,11 (0,92-1,33)	-	-

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Soroprevalência de Dengue/Zika

Este estudo revelou uma prevalência prévia de infecção por DENV/ZIKV de quase 100%, sugerindo uma infecção intensa, principalmente pelo fato da dengue estar presente no município de Quixadá desde a introdução dos vírus no Ceará, em 1986. Já o ZIKV, que foi introduzido no estado a partir de 2015, não teve nenhum caso confirmado laboratorialmente em Quixadá (CE), apenas casos suspeitos. Isso sugere fortemente que a elevada soroprevalência destas arboviroses se deu pelo DENV, que circula no município há mais de 30 anos. Por outro lado, havia uma inegável limitação de acesso aos exames para Zika, onde foram priorizadas gestantes.

Inquéritos realizados sobre dengue demonstram as mais variadas soroprevalências, com valores mais elevados na região Nordeste do Brasil. No município de Recife-PE, 91,1% em uma área socioeconômica carente da cidade (BRAGA et al., 2010), 68,7% em Salvador-BA (TEIXEIRA et al., 2002), 44,0% e 67,4% em Fortaleza (VASCONCELOS et al., 1998; PIRES, 2015), 41,5% em São Luís-MA (VASCONCELOS et al., 1999) e 17,5% em Prado-BA e 11,9% em Ipuirara-BA (VASCONCELOS et al., 2000). Em outras regiões do Brasil, observou-se soroprevalências que variaram de 44,5% na cidade do Rio de Janeiro-RJ (FIGUEIREDO; CAVALCANTE; SIMÕES, 1990), de 29,5% em Goiânia-GO (SIQUEIRA et al., 2004), 14,8% em Campinas-SP (LIMA et al., 2007), até 11,9% no município de Belo Horizonte-MG (PESSANHA et al., 2010). Por outro lado, o estudo de Grossi-Soyster e colaboradores (2017), mostrou soropositividade para DENV/ZIKV de apenas 1,6% em uma comunidade rural no oeste do Quênia.

Inquéritos de vírus Zika também demonstram oscilações de soroprevalência. Um estudo realizado na Polinésia Francesa entre os anos de 2014-2015 demonstrou soroprevalência de 49% (AUBRY et al., 2017). Estudo realizado em 2017 em áreas rurais e urbanas do Suriname resultou em soroprevalência de 35,1% (LANGERAK et al., 2019). Zambrana e colaboradores (2018) encontraram uma soroprevalência de 36% em crianças e 56% em adultos, em inquérito realizado em Managua, Nicarágua, após epidemia ocorrida em 2016. No Brasil, em Salvador, foi observada uma soroprevalência de 63,3% em 2016, uma prevalência considerada bastante elevada (NETTO et al., 2017).

A soropositividade para DENV/ZIKV foi maior em pessoas do sexo feminino, dado que corrobora com outros estudos (VONGPUNSAWAD et al., 2017; SACRAMENTO, 2017;

VASCONCELOS et al., 2000). Tal fato pode ser explicado pois a mulher está mais propensa ao contato com o vetor por permanecer mais tempo em ambiente intradomiciliar ou peridomiciliar, locais onde há uma predileção por parte dos mosquitos *Aedes* (PIRES, 2015; MARTINS et al., 2010).

Maior soroprevalência foi observada em indivíduos acima 30 anos, demonstrando que quanto maior o tempo de exposição ao vetor, maiores são as chances de contrair dengue. A maior soroprevalência observada em relação ao aumento da idade também foi observada nos estudos de Vasconcelos e colaboradores (1999) em São Luís (MA), onde foi vista uma soroprevalência maior em indivíduos maiores de 55 anos (55,2%), e de Guimarães e colaboradores (2006) em dois municípios do estado do Acre, onde observou-se uma soropositividade mais frequente e estatisticamente significativa nas faixas etárias mais avançadas. Em contrapartida, o estudo de Carabali e colaboradores (2017) encontrou maior soropositividade na faixa etária de 21 a 30 anos. Em relação à ZIKV, Zambrana e colaboradores (2018) observaram que a soroprevalência aumentava de acordo com a idade, sendo de 50% em indivíduos até 17 anos e aumentando gradualmente para 67% em indivíduos com 65 anos.

A soroprevalência foi maior nos participantes que se declararam analfabetos ou com ensino médio. Guimarães e colaboradores (2006) observaram que pessoas com nível menor de escolaridade foram mais soropositivas (68%) para dengue. Em um inquérito realizado na ilha de São Luís (MA), Vasconcelos e colaboradores (1999) observaram maior soroprevalência nos participantes do ensino médio.

No caso dos analfabetos, sugere-se uma correlação entre escolaridade e desconhecimento de medidas preventivas no combate ao vetor. Porém, o estudo de Cavalcante e colaboradores (2007) relatou que embora a população possuísse conhecimentos relacionados à doença e à morfologia e biologia do vetor, estes não eram transformados em atitudes e práticas preventivas adequadas contra a transmissão pelo mosquito vetor. O estudo realizado por Teixeira e colaboradores (2003) em Salvador (BA) encontrou resultados inversamente proporcionais entre infecção por dengue e níveis de escolaridade, mostrando que apesar dos índices de escolaridade serem mais elevados em áreas privilegiadas, tal fato nem sempre está relacionado ao controle da doença.

Dados encontrados em Fortaleza e em São Luís, mostraram uma correlação positiva e com diferença estatística altamente significativa entre renda familiar e presença de anticorpos para dengue, sugerindo que quanto maior a renda do indivíduo, maior a prevalência de anticorpos (VASCONCELOS et al., 1998; VASCONCELOS et al., 1999).

Tais dados discordam deste estudo, que observou maior soroprevalência naqueles com renda entre de 1 a 4 salários mínimos e a soroprevalência menor foi observada naqueles com maior renda familiar mensal. Pires (2015) justifica esse fato em virtude do hábito observado nessas classes de acumular descartáveis nos quintais das suas residências e ruas, além da dificuldade de acesso ao saneamento (água encanada, rede de esgoto e coleta de lixo), constituindo importantes fatores que favorecem o desenvolvimento de criadouros do vetor. Em nosso estudo, observou-se realidade semelhante. Apesar de a maioria dos indivíduos apresentarem saneamento e coleta de lixo, viu-se que aqueles com renda mais baixa não tinham um cuidado com a limpeza de quintais e despacho de lixo para ser coletado, acumulando muita sujeira no interior da residência e em seus quintais.

Neste estudo, os sinais e sintomas mais relatados foram dor articular, febre e dor muscular. No estudo de Guimarães e colaboradores (2006), aqueles com história de mialgias associadas à febre e à dor retro orbitária foram mais frequentemente soropositivos para dengue. Por outro lado, na Malásia, exantema foi o sintoma mais relatado naqueles que tiveram a infecção por ZIKV confirmada laboratorialmente, seguido de febre e dor muscular, e apenas um paciente relatou a conjuntivite (WOON et al., 2019).

A infecção pelo vírus dengue pode ser assintomática ou sintomática. A sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves. A manifestação primária é a febre, que dura de dois a sete dias, comumente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, adinamia, mialgia, artralgia e dor retro orbitária. O exantema está presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem estar presentes (BRASIL, 2016).

Geralmente, a infecção pelo ZIKV pode produzir diversos sintomas clínicos em humanos, variando de apresentação assintomática a sintomas semelhantes aos da gripe. Os sintomas mais comuns associados à infecção por ZIKV incluem febre, exantema, conjuntivite, artrite e artralgia (BASARAB et al., 2016; CERBINO-NETO et al., 2016; MARANO et al., 2016; SONG et al., 2017). Isso foi observado apenas em uma parcela da população deste estudo, visto que exantema e conjuntivite apresentaram poucos relatos pelos participantes, em contrapartida, febre e dores articulares estão entre os sintomas mais referidos.

A aplicação da técnica de georreferenciamento e análise estatística espacial de densidade de pontos foram importantes para avaliação da distribuição espacial da infecção por DENV/ZIKV e no entendimento dos fatores que podem estar relacionados à ocorrência dos casos. Essa técnica permite o mapeamento da doença e contribui na estruturação e análise de

riscos socioambientais (SKABA et al., 2004). Neste estudo encontrou-se duas áreas de densidade alta de casos e uma de média densidade. Tais áreas compreendem bairros que estão entre os com maior quantidade de imóveis e de habitantes. Além disso, os bairros com alta densidade de casos apresentam áreas com matas, açude e monólitos, que podem ser potenciais criadouros do mosquito vetor das arboviroses. Além disso, foi observado também que a população de Quixadá tem o hábito constante de armazenar água, quase sempre em recipientes não protegidos ou que não são limpos com a periodicidade adequada.

## 6.2 Chikungunya

O presente estudo mostra um índice elevado de soropositivos para a infecção pelo CHIKV no município de Quixadá após sua primeira introdução, em 2015. Realizou-se esta pesquisa apenas quatro anos após a introdução do CHIKV e a alta prevalência de infecção sugere que sua transmissão foi rápida e intensa.

A elevada prevalência deste estudo pode ser explicada por diversos fatores, como o clima de Quixadá, que é o tropical quente semiárido com média pluviometria anual de 818 mm e chuvas concentradas de fevereiro a maio. A temperatura tem média anual de 29°C, sendo que a temperatura ideal para o desenvolvimento das larvas do *Ae. aegypti* varia entre 25 e 30°C (CALADO; SILVA, 2002), tornando o clima do município favorável para o desenvolvimento do vetor e para sua longevidade. Além do fato da população quixadaense ter o hábito de armazenar água em potes, tambores e baldes sem a devida proteção dos recipientes.

A soroprevalência encontrada se assemelha com a de um estudo realizado na Polinésia Francesa, onde foi observado uma soroprevalência de 76% para CHIKV apenas um ano após um surto explosivo de CHIKV que ocorreu entre os anos de 2014-2015 (AUBRY et al., 2018). Por outro lado, a prevalência de anticorpos anti-CHIKV aumentou apenas de 0,9% em 2015 para 12,8% em 2017, após o surgimento do primeiro caso da doença na ilha de Fiji (AUBRY et al., 2019). Assim como um estudo realizado na Nicarágua, após a primeira epidemia de CHIKV em 2014-2015, que também mostrou baixa soroprevalência para CHIKV, sendo de 13,1% em indivíduos acima de 15 anos e de 6,1% em crianças com menos de 15 anos (KUAN et al., 2016).

Na Tailândia a soroprevalência de 26,8% de anti-CHIKV IgG difere do resultado do presente estudo, mesmo as temperaturas dos locais em estudo sendo semelhantes, visto que o clima tropical da Tailândia é propício à propagação de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, os principais vetores na transmissão de CHIKV (VONGPUNSAWAD et al., 2017).

Em Bagan Panchor, na Malásia, um estudo foi realizado em março de 2007, cerca de um ano após um surto de CHIKV no local resultou numa soroprevalência de 55,6% (AYU et al., 2010). Sissoko e colaboradores (2008) realizaram um levantamento sorológico no ano de 2006, no arquipélago Mayotte no Oceano Índico, e encontraram uma soroprevalência de CHIKV de 37,2%.

Inquérito realizado no ano de 2015 em Feira de Santana e Riachão do Jacuípe, ambos localizados no estado da Bahia, Brasil, mostraram soroprevalência total para CHIKV de 51,0%. Em Feira de Santana a soroprevalência foi de 57,14% e de 45,74% em Riachão do Jacuípe (DIAS et al., 2018).

Nas Ilhas Virgens Americanas foi detectada uma soroprevalência de 31% em inquérito de base populacional relacionada após um ano da introdução do CHIKV, em 2014-2015 (HANESSI et al., 2018).

As diferenças de soroprevalência entre os estudos se devem à múltiplos fatores. Inicialmente, a força da epidemia, indicada pelo número de casos relatados, pode diferir. Além disso, estudos que medem anticorpos anti-CHIKV IgG em regiões endêmicas provavelmente detectam anticorpos anti-CHIKV cumulativos de surtos anteriores de CHIKV (SERGON et al., 2008; AYU et al., 2010).

Os resultados deste estudo apontam que houve predominância de soropositividade para CHIKV no sexo feminino. A chikungunya pode acometer indivíduos de ambos os sexos, porém existem estudos que mostram maior incidência em mulheres. Resultado similar foi descrito na população da Tailândia, onde foi observado uma soroprevalência anti-CHIKV de 27,5% no sexo feminino, contra 26,1% no sexo masculino (VONGPUNSAWAD et al., 2017). Uma das explicações para esta diferença entre os sexos seria a maior permanência da mulher no intradomicílio ou peridomicílio, locais onde predominantemente circulam os mosquitos vetores (VASCONCELOS, 1993).

Tal característica pode variar dependendo da população que está sendo estudada, como ocorreu na Nicarágua, onde a soroprevalência para CHIKV foi um pouco maior no sexo masculino (14,1%) que no sexo feminino (12,7%) (KUAN et al., 2016).

Neste estudo, a faixa etária mais acometida foi a de 31 a 60 anos de idade. Pessoas de todas as idades são suscetíveis de adquirir esta infecção, porém a maior incidência de casos nas faixas etárias mais elevadas é um padrão observado em áreas indenes logo após a introdução de um vírus. No estudo de Kuan e colaboradores (2016), a faixa etária mais acometida foi a de 45 a 59 anos, com soropositividade de 14,4%. Ayu e colaboradores (2010) encontraram maior

soropositividade para CHIKV em indivíduos  $\geq 50$  anos (64,3%). O estudo de Hanessi e colaboradores (2018) identificou maior prevalência na faixa etária  $\geq 60$  anos (31%).

A raça parda foi a mais prevalente neste estudo, dado a grande miscigenação da população brasileira (IBGE, 2018).

Neste estudo foi identificado uma maior soropositividade em participantes que haviam cursado até o ensino fundamental. No estudo de Ayu e colaboradores (2010), maior soropositividade foi detectada em participantes que tinham até o nível primário de educação (66,7%), o que corresponde a um fundamental incompleto no Brasil.

Donas de casa e desempregados foram os que apresentaram maiores prevalências de soropositividade para CHIKV. Isso pode ter ocorrido devido ao fato de que indivíduos com tais características permanecem mais tempo em ambiente domiciliar, favorecendo a exposição e a ação do mosquito vetor das arboviroses (MARTINS et al., 2010). Tais resultados se assemelham com os estudos de Ayu e colaboradores (2010), cuja soroprevalência encontrada em donas de casa foi de 63,6%, e com o estudo de Sissoko e colaboradores (2008), que observou maior soroprevalência nos participantes desempregados (44,8%).

O status socioeconômico mais baixo foi identificado como fator de risco para a infecção pelo vírus chikungunya em nosso estudo, dado que corrobora com outros inquéritos (HANESSI et al., 2018; KUAN et al., 2016; SISSOKO et al., 2008), e em outros, foi previamente identificado como fator de risco para outras infecções transmitidas por mosquitos, como os vírus da dengue e da encefalite de St. Louis (MULLIGAN et al., 2015; MARFIN et al., 1993).

A falta de associação entre a soroprevalência do CHIKV e as condições de moradia foi inesperada, principalmente quando se fala em saneamento básico, coleta de lixo e armazenamento de água em depósitos, pois são considerados fatores relacionados à propagação de mosquitos *Aedes* spp. Tal fato pode ser explicado principalmente por medidas de controle acompanhadas por uma ampla cobertura da mídia posta em prática durante o aparecimento dos casos e por campanhas de educação em saúde pública que promovam eliminação ou alteração física de fontes de reprodução e a pulverização peri-doméstica com inseticidas químicos (SISSOKO et al., 2008), além disso, foi observado no presente estudo que a grande maioria dos participantes do estudos possuíam saneamento básico e água encanada. Visto também que tiveram menor prevalência de soropositividade aqueles que relataram usar proteção contra insetos e aqueles que relataram que pode se evitar as arboviroses utilizando repelente, larvicidas e pulverizando a casa.

Outro dado importante a ser discutido é a maior soropositividade nos participantes que declararam ter diabetes e/ou hipertensão e que fazem uso crônico de medicamentos. Indivíduos

nessas condições estão mais propensos a ter consequências a longo prazo, complicações da infecção por chikungunya, gravidade e morte, mesmo após de tratado para a doença (BRASIL, 2019d). Barreto e colaboradores (2018) observaram que pacientes com chikungunya e diabetes apresentavam sintomas mais graves e prolongados de CHIK e mais frequentemente exigiam hospitalização, porém ainda não haver evidências que elucidem o porquê da gravidade da associação dessas duas doenças.

Os sintomas agudos relatados neste estudo foram semelhantes aos encontrados por Ayu e colaboradores (2010), eles observaram em seu estudo, que os sintomas mais relatados pelos soropositivos foram dores articulares, febre e exantema. Ainda, que as articulações mais frequentemente afetadas foram joelhos, tornozelos, cotovelos e punho, onde a persistência de duração dos sintomas durou em média 14 dias. Neste estudo, quase a metade dos participantes que relataram dor articular, referiram a persistência e dor e, destes, mais da metade disseram que a dor era crônica.

Sequelas de longo prazo, principalmente artralgia, são relatadas na literatura (BORGHERINI et al., 2008; AYU et al., 2010). As apresentações clínicas de doenças causadas por arbovírus geralmente são altamente inespecíficas, com exceção da artralgia grave e persistente associada a infecções por CHIKV, que acomete a grande maioria dos pacientes. A apresentação clínica febril inespecífica dos arbovírus é geralmente indistinguível quando comparada à da malária, o que pode afetar a precisão dos diagnósticos e dos relatórios de incidência regional (FELDSTEIN et al., 2017; WAGGONER et al., 2017). Não há presença de casos de malária registrados no local em estudo, portanto, a presença desses sintomas na população indica uma alta probabilidade de ser infecção por CHIKV.

Além disso, pessoas com sintomas leves ou inespecíficos podem não procurar atendimento médico, seja por doenças de baixo impacto ou por outros limites que possam restringir o acesso aos cuidados médicos. Tal fato pode causar imprecisões na estimativa da carga de arbovírus em muitas áreas (GROSSI-SOYSTER et al., 2017).

A rigidez matinal associou-se significativamente com a infecção por CHIKV e maior soropositividade foi encontrada naqueles que relataram sentir o sintoma cronicamente. Estudos relatam que o padrão de comprometimento articular crônico pode ocorrer na forma de queixas persistentes ou com recidivas e inclui a presença de oligo ou poliartralgia de intensidade variável, geralmente simétrica, predomina em punhos, mãos, tornozelos e joelhos, em associação com rigidez matinal e edema articular (SCHILTE et al., 2013; ESSACKJEE et al., 2013).

Também encontra-se na literatura estudos que mostram que o envolvimento articular proeminente na fase aguda, como edema e rigidez articulares, poliartrite, tenossinovite, estão mais associados à evolução para forma crônica da infecção por CHIKV (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2016; VAN GENDEREN et al., 2016; ESSACKJEE et al., 2013; THIBERVILLE et al., 2013; SISSOKO et al., 2009).

Com a aplicação da técnica de georreferenciamento, encontrou-se uma área de densidade alta de casos e uma de densidade média. Tais bairros estão entre aqueles com maior quantidade de imóveis e de habitantes. Além disso, os bairros com alta densidade de casos apresentam áreas com matas, açude e monólitos, que podem ser potenciais criadouros do mosquito vetor das arboviroses. Pode-se justificar também pelo hábito constante de armazenar água observado na população de Quixadá, quase sempre em recipientes não protegidos ou que não são limpos com a periodicidade adequada.

### **6.3 Conhecimentos de transmissão, prevenção e tratamento**

No presente estudo, a grande maioria dos participantes disseram saber como se transmite as arboviroses, relatando em grande parte ser através pela picada de mosquito e que a melhor forma de evitar a doença era tendo cuidados com água parada e lixo. Diferente do que acontece no estudo de Souza e colaboradores (2019), onde os resultados mostraram a falta de conhecimento, gerando uma confusão na população pesquisada, de modo que a maioria acredita que tanto quem causa quanto quem transmite dengue, Zika e chikungunya seja o mosquito.

Algo importante em relação a este tópico do estudo foi o desconhecimento da população sobre as outras formas de transmissão do ZIKV, além da transmissão pelo *Ae. aegypti*, que são por contato sexual e a transmissão vertical, que apresentaram nesta pesquisa resultados muito baixos, demonstrando que as respostas foram com base no conhecimento sobre dengue, que existe há anos no território em estudo, assim, há uma perigosa porta para a propagação de Zika e, provavelmente, uma comunicação ineficiente entre o poder público e a população sobre as arboviroses recentemente presentes no território quixadaense.

Algumas estratégias podem ser utilizadas a fim de melhorar o conhecimento da população sobre as arboviroses. Souza e colaboradores (2019) destacaram que a divulgação de informações a respeito destas enfermidades durante todo o ano, sem privilegiar épocas de epidemias é de suma importância para controle das arboviroses, e ressaltou também que os profissionais de saúde podem aumentar sua participação neste repasse de informações, já que apresentam a facilidade de estarem inseridos no contexto regional.

Muitos participantes demonstraram ter o conhecimento das medidas essenciais para o controle e prevenção das doenças, onde muitos, além de relatarem os cuidados com água parada e lixo, relataram também o uso de repelentes, o uso de larvicidas, pulverização da casa, uso de mosquiteiro e de telas em portas e janelas. Porém, apesar de demonstrar tal conhecimento, foi observado nas entrevistas que muitos não as realizam.

Observou-se também que uma porcentagem maior dos participantes não sabia o tratamento ideal para as arboviroses, que como preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil, é o uso da dipirona e/ou paracetamol (BRASIL, 2016). Porém, mais de um terço disse saber que poderia fazer uso da dipirona. Outra informação importante obtida foi que quase a metade dos participantes relataram que não se pode usar anti-inflamatórios para tratar arboviroses. Tal conhecimento é muito importante, visto que os quadros clínicos das doenças se assemelham e, em casos de dengue, onde já há risco de sangramentos pela própria patogênese da doença, esse risco pode ser aumentado consideravelmente associado ao uso de anti-inflamatórios. Além do que, no caso da aspirina, se usado na fase aguda da chikungunya, pode piorar a evolução da doença e ocasionar complicações como Síndrome de Reye e sangramentos (BRASIL, 2019e).

Da mesma forma que os anti-inflamatórios quase a metade das pessoas referiram não saber se poderiam fazer uso de corticoides. Estes medicamentos devem ser utilizados com cautela e só são recomendados para uso o tratamento específico da chikungunya na sua fase subaguda ou crônica e em casos de dor moderada a intensa (BRASIL, 2016).

O conhecimento sobre o tratamento das arboviroses é de suma importância, principalmente no que compete à automedicação. Os sintomas podem ser confundidos e uso de um medicamento errôneo, sem aconselhamento do profissional de saúde adequado, pode agravar o caso e em situações mais agravantes, sangramento e até mesmo óbito. [referencia]

#### **6.4 Limitações do estudo**

Dentre algumas das limitações do presente estudo, tem-se o fato de a amostra ter sido intencional e abordado regiões mais acometidas pelas arboviroses no local de estudo, o que pode ter influenciado na elevada soropositividade. Pode-se mencionar também o viés de memória dos participantes, onde os indivíduos entrevistados podem não se lembrar corretamente dos sintomas que tiveram durante a infecção, hábitos de vida e comportamentos uma vez que alguns deles afirmaram ter tido essas doenças a mais de três anos.

## 7 CONCLUSÕES

1. Os dados do estudo mostram uma hiperendemicidade de arboviroses como dengue, Zika e chikungunya no município de Quixadá-CE, indicando que há uma circulação contínua dos arbovírus na área do município e um vetor competente constantemente presente, deixando a população bastante vulnerável a essas infecções.
2. A circulação dos sorotipos do DENV é intensa, gerando elevada soroprevalência no município.
3. A infecção por CHIKV ocorreu no município de forma rápida e intensa, gerando elevada soroprevalência, mesmo com menos de 5 anos de introdução do vírus no município.
4. As manifestações clínicas mais associadas à infecção por arboviroses foram dor articular, febre e dor muscular.
5. Os fatores mais associados à soropositividade para CHIKV foram sexo, idade e a presença de rigidez matinal.
6. É necessária uma ampliação da vigilância epidemiológica no município, reforçando cada vez mais a importância do controle do vetor e do uso de medidas preventivas, assim também como uma maior educação para a população sobre as arboviroses recém-chegadas ao município.

## REFERÊNCIAS

- ADIBI, J. J. et al. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. **Lancet**, v. 387, p.1587-1590, 2016.
- ARAÚJO, F. M. C. et al. Concurrent infection with dengue virus type-2 and DENV-3 in a patient from Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 8, p.925-928, 2006.
- ARAÚJO, F. M. C. **Diagnóstico laboratorial para o vírus dengue em líquido cefalorraquidiano: a detecção do antígeno NS1 como uma nova ferramenta**. 2011. 154 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.
- AUBRY, M. et al. Low chikungunya virus seroprevalence two years after emergence in Fiji. **International Journal of Infectious Diseases**, 2019.
- AUBRY, M. et al. Seroprevalence of Dengue and Chikungunya Virus Antibodies, French Polynesia, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 3, 2018.
- AUBRY, M. et al. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, 2017.
- AYU, S. M. et al. Seroprevalence Survey of Chikungunya Virus in Bagan Panchor, Malaysia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 6, p.1245-1248, 2010.
- BARCELLOS, C. C. et al. Organização Espacial, Saúde e Qualidade de Vida: Análise Espacial e Uso de Indicadores na Avaliação de Situações de Saúde. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 11, n. 3, p.129-138, 2002.
- BARDINA, S. V. et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting anti-flavivirus immunity. **Science**, v. 356, p.75-180, 2017.
- BARRETO, F. K. A. et al. Chikungunya and diabetes, what do we know?. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 10, n. 32, p. 1-6, 2018.
- BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, 2008.
- BASARAB, M. et al. Zika virus. **BMJ**, v. 352, 2016.
- BAYER, A. et al. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. **Cell Host Microbe**, v. 19, p.705-712, 2016.
- BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014. **Euro Surveillace**, v. 19, n. 13, 2014.
- BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p.504-507, 2013.
- BORGHERINI, G. et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus: A Study of 88 Adult Patients on Reunion Island. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, p.469-475, 2008.
- BRADY, O. J. et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, 2012.

BRAGA, C. et al. Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socio-economically distinct areas of Recife, Brazil. **Acta Tropica**, v. 113, n. 3, p.234-240, 2010.

BRASIL, P. et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p.2321-2334, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. **Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública**/Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Simone M. Santos, Wayner V. Souza, organizadores. - Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Resolução 466. 2012. Brasília: CNS, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Preparação e resposta à introdução do vírus chikungunya no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Exames laboratoriais Zika**. 2015b. Disponível em <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/Zika-virus/17826-tratamento-Zika>. Acesso em 10 de dezembro de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Febre de chikungunya: manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 41 de 2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 34, 2017a.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 51, 2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 49, n. 1, 2018a.

BRASIL. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48 de 2018. **Boletim Epidemiológico**, v. 49, n. 57, 2018b.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 4, 2019a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 49. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, n. 38, 2019b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Zika Vírus: diagnóstico**. Disponível em <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/Zika-virus#diagnostico>. Acesso em 10 de dezembro de 2019. 2019c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Chikungunya: causas, sintomas, tratamento e prevenção**. Disponível em <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/chikungunya>. Acesso em 10 de dezembro de 2019. 2019d.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: volume único** [recurso eletrônico]. 4ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019e.
- BUCKLEY, A.; GOULD, E. A. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. **Journal of General Virology**, v. 69, p.1913-1920, 1988.
- BURT, F. J. et al. Chikungunya: a re-emerging vírus. **Lancet**, v. 379, n. 9816, p. 662-671, 2012.
- CALADO, D. C.; SILVA, M. A. N. Avaliação da influência da temperatura sobre o desenvolvimento de *Aedes albopictus*. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 2, p.173-179, 2002.
- CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Disease**, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.
- CAO-LORMEAU, V. M. et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerging Infectious Disease**, v. 20, n. 6, p.1085-1086, 2014.
- CAPEDING, M. R. et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. **Lancet**, v. 384, n. 9951, 2014.
- CARABALI, M. et al. Dengue virus serological prevalence and seroconversion rates in children and adults in Medellin, Colombia: implications for vaccine introduction. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 58, p.27-36, 2017.
- CAREY, D. E. Chikungunya and Dengue: a case of mistaken identity? **Journal of The History of Medicine and Allied Sciences**, v. 26, n. 3, p. 243-262, 1971.
- CASTRO, A. P.; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. S. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Revista Dor**, vol. 17, n. 2, p. 299-302, 2016.
- CAVALCANTE, K. R. J. L.; PORTO, V. T.; TAUIL, P. L. Avaliação dos conhecimentos, atitudes, e práticas em relação à prevenção de dengue na população de São Sebastião - DF. Brasil, 2006. **Comunicação, Ciência e Saúde**, v. 18, n. 2, p. 141-146, 2007.

CAVALCANTI, L. P. G. et al. Trinta anos de dengue no Ceará: história, contribuições para a ciência e desafios no cenário atual com tripla circulação de arbovírus. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 1, p.65-82, 2018.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. **Study finds Zika virus replicates and persists in fetal brains and placentas**. 2016. Disponível em <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1213-Zika-virus-replicates.html>. Acesso em 16 de janeiro de 2019.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. **Boletim Epidemiológico Arboviroses**. Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e Zika, até a Semana Epidemiológica (SE) 43 de 2019. 2019b. Disponível em [https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim\\_arboviroses\\_4\\_novembro\\_2019.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_arboviroses_4_novembro_2019.pdf). Acesso em 28 de dezembro de 2019.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. **Boletim Epidemiológico Dengue, Chikungunya e Zika**. Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 52 de 2018. 2019a. Disponível em [https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim\\_arboviroses\\_18\\_janeiro\\_2019.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_arboviroses_18_janeiro_2019.pdf). Acesso em 5 de junho de 2019.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. **Boletim Epidemiológico Dengue, Chikungunya e Zika**. Monitoramento dos casos de dengue, chikungunya e Zika, até a Semana Epidemiológica (SE) 43 de 2019. 2019c. Disponível em [https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim\\_arboviroses\\_4\\_novembro\\_2019.pdf](https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_arboviroses_4_novembro_2019.pdf). Acesso em 2 de dezembro de 2019.

CEARÁ. Secretaria de Saúde do Estado. **Boletim epidemiológico Febre de Chikungunya 2016**. 2016. Disponível em <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=2290%3Aboletimchikungunya>. Acesso em 30 de outubro de 2018.

CERBINO-NETO, J. et al. Clinical manifestations of Zika virus infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p.1318-20, 2016.

CHIARAVALLOTI-NETO, F. C.; MORAES, M. S.; FERNANDES, M. A. Avaliação dos resultados de atividades de incentivo à participação da comunidade no controle da dengue em um bairro periférico do Município de São José do Rio Preto, São Paulo, e da relação entre conhecimentos e práticas desta população. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p.101-109, 1998.

CHOPRA, A. et al. Acute Chikungunya and persistente musculoskeletal pain following the 2006 Indian epidemic: a 2-year prospective rural community study. **Epidemiology and Infection**, v. 140, n. 5, p. 842-850, 2012.

CHOW, A. et al. Persistent arthralgia induced by Chikungunya virus infection is associated with interleukin-6 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 203, n. 2, p. 149-157, 2011.

CLETON, N. et al. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **Journal of Clinical Virology**, vol. 55, n. 3, p.191-203, 2012.

- CUEVAS, E. L. et al. Preliminary report of microcephaly potentially associated with Zika virus infection during pregnancy - Colombia, January-November 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, p.1409-1413, 2016.
- CUGOLA, F. R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, p.267-271, 2016.
- CUNHA, R. V. et al. **Zika**: abordagem clínica na atenção básica. Mato Grosso do Sul: Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, 2016. 72 p.
- CUNHA, R. V.; TRINTA, K. S. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 8, p. 523-531, 2017.
- DIALLO, D. et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. **PLoSOne**, v. 9, n. 10, 2014.
- DIAS, J. C. P. et al. Chagas' disease in Lassance, Minas Gerais State: Clinical-epidemiological re-evaluation ninety years after the Discovery by Carlos Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 2, 2002.
- DIAS, J. P. et al. Seroprevalence of Chikungunya Virus in 2 Urban Areas of Brazil 1 Year after Emergence. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p.617-624 2018.
- DICK, G. W.; KITCHEN, S. K.; HADDOW, A. J. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 506-524, 1952.
- DRIGGERS, R. W. et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, p.2142-2151, 2016.
- DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.
- DUPONT-ROUZEYROL, M. et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerging Infectious Disease**, v. 21, n. 2, p. 381-382, 2015.
- ESSACKJEE, K. et al. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgraduate Medical Journal**, v. 89, p.440-447, 2013.
- FARES, R. C. G. et al. Epidemiological scenario of dengue in Brazil. **Biomed Research International**, v. 2015, p.1-13, 2015.
- FAYE, O. et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 8, n. 1, 2014.
- FELDSTEIN, L. R. et al. Persistent Arthralgia Associated with Chikungunya Virus Outbreak, US Virgin Islands, December 2014-February 2016. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 4, p.673-676, 2017.
- FIBRIANSAH, G. et al. A highly potent human antibody neutralizes dengue virus serotype 3 by binding across three surface proteins. **Nature Communications**, v. 6, n. 6341, 2015.
- FIGUEIREDO, L. T; CAVALCANTE, S. M; SIMÕES, M. C. Dengue serologic survey of school children in Rio de Janeiro, Brazil, 1986 and 1987. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 24, n. 2, p. 217-225, 1990.

- FIGUEIREDO, M. L. G.; FIGUEIREDO, L. T. M. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 47, n. 6, 2014.
- FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. **Dengue: vírus e vetor**. 2019. Disponível em <http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/sobreovirus.html>. Acesso em 25 de maio de 2019.
- FONSECA, B. A. L.; FIGUEIREDO, L. T. M. **Dengue**. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.). *Tratado de Infectologia*. 5.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.
- FOY, B.D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011.
- GOURINAT, A. C. et al. Detection of Zika virus in Urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-86, 2015.
- GRARD, G. et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) - 2007: A new threat from *Aedes albopictus*?. **Plos Neglected Tropical Disease**, v. 8, n. 2, 2014.
- GROSSI-SOYSTER, E. N. et al. Serological and spatial analysis of alfavírus and flavivirus prevalence and risk factors in a rural community in western Kenya. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 10, 2017.
- GUBLER, D. J. **Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever**. 2.ed. Wallingford: CAB International, 2014.
- GUBLER, D. J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 3, p. 480–496, 1998.
- GUIMARÃES, M. H. et al. Inquérito soropidemiológico de dengue em dois municípios do Estado do Acre, fronteira Brasil – Bolívia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 5, n. 1, p. 13-20, 2006.
- GUZMAN, M. G. et al. Dengue infection. **Nature Reviews-Disease Primers**, v. 2, 2016.
- GUZMAN, M. G. et al. Multi-country Evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially-available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 8, 2010.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **Lancet**, v. 385, p. 453–465, 2015.
- HADDOW, A. D. et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 6, n. 2, 2012.
- HADINEGORO, S. R. et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1195-1206, 2015.
- HALSTEAD, S. B. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. **Microbiology Spectrum**, v. 2, n. 6, 2014.
- HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1644–1652, 2007.
- HANESSI, M. J. et al. Seroprevalence and Symptomatic Attack Rate of Chikungunya Virus Infection, United States Virgin Islands, 2014–2015. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 5, p.1321-1326, 2018.

- HAYES, E. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, 2009.
- HEANG, V. et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 349-351, 2012.
- HOFER U. Viral pathogenesis: tracing the steps of Zika virus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 7, 2016.
- HUNSPERGER, E. A. et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 3, p.436-440, 2009.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Quixadá** - Panorama. 2018. Disponível em < <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ce/quixada/panorama>>. Acesso em 1 de julho de 2018.
- KAM, Y. W. et al. Immuno-biology of chikungunya and implications for disease intervention. **Microbes and Infection**, vol. 11, n. 14, p. 1186-1196, 2009.
- KINDHAUSER, M. K. et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the Pan American Health Organization**, v. 94, p.675-686, 2016.
- KROW-LUCAL, E. R.; BIGGERSTAFF, B. J.; STAPLES, J. E. Estimated incubation period for Zika virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 5, p.841-845, 2017.
- KUAN, G. et al. Seroprevalence of Anti-Chikungunya Virus Antibodies in Children and Adults in Managua, Nicaragua, After the First Chikungunya Epidemic, 2014-2015. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, 2016.
- KUCHARZ, E. J.; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, p.325-329, 2012.
- LABADIE, K. et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 3, p. 894-906, 2010.
- LAHARIYA, C.; PRADHAN, S. K. Emergence of Chikungunya virus in Indian subcontinent after 32 years: A review. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 43, n. 4, p. 151-160, 2006.
- LANGERAK, T. et al. Zika Virus Seroprevalence in Urban and Rural Areas of Suriname, 2017. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 220, p.28-31, 2019.
- LEDERMANN, J. P. *Aedes hensilli* as a potential vector of Chikungunya and Zika Viruses. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 10, 2014.
- LI, H. et al. Zika virus infects neural progenitors in the adult mouse brain and alters proliferation. **Cell Stem Cell**, v. 19, p.593-598, 2016.
- LIMA, E. P. et al. Série histórica da dengue e do *Aedes aegypti* no Ceará. **Revista Brasileira de promoção à Saúde**, v. 26, n. 3, p.340-348, 2013.
- LIMA, M. R. et al. A new approach to dengue fatal cases diagnosis: NS1 antigen capture in tissues. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 5, 2011.
- LIMA, V. L. C. et al. Dengue: inquérito populacional para pesquisa de anticorpos e vigilância virológica no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 3, p.669-680, 2007.

- LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 36, 2016.
- LO PRESTI, A. et al. Chikungunya virus, epidemiology, clinics and phylogenesis: a review. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 12, p. 925-932, 2014.
- LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, n. 3, p.55-64, 2014.
- LUM, F. M.; NG, L. F. Cellular and molecular mechanisms of Chikungunya pathogenesis. **Antiviral Research**, v. 120, p. 165-174, 2015.
- LUZ, K. G.; SANTOS, G. I. V.; VIEIRA, R. M. Zika Virus Fever. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p.785-788, 2015.
- MALKKI, H. CNS infections: mouse studies confirm the link between Zika virus infection and microcephaly. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, 2016.
- MALTA, D. C. et al. Inquéritos Nacionais de Saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 159-167, 2008.
- MARANO, G. et al. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. **Blood Transfusion**, v. 14, n. 2, p.95-100, 2016.
- MARFIN, A. A. et al. Epidemiologic aspects of a St. Louis encephalitis epidemic in Jefferson County Arkansas, 1991. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 49, p. 30-37, 1993.
- MARTINS, V. E. P. et al. Distribuição espacial e características dos criadouros de *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* em Fortaleza, Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 1, p.73-77, 2010.
- MERFELD, E. et al. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. **Wiley Interdisciplinary Reviews-Developmental Biology**, v. 6, 2017.
- MESSINA, J. P. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. **Trends in Microbiology**, v. 22, n. 3, p.138-146, 2014.
- MONTOYA, M. et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 8, 2013.
- MULLIGAN, K. et al. Is dengue a disease of poverty? A systematic review. **Pathogens and Global Health**, v. 109, p.10-18, 2015.
- MUNIARAJ, M. Fading chikungunya fever from India: beginning of the end of another episode? **The Indian Journal of Medical Research**, v. 139, n. 3, p. 468-470, 2014.
- MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveillance**, v. 19, n. 14, 2014.
- MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p.359-61. 2015.

- NAVARRO-SANCHEZ, E. et al. Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. **EMBO Reports**, v. 4, p.723-728, 2003.
- NETTO, E. M. et al. High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. **MBio**, v. 8, n. 6, 2017.
- NORONHA, J. C. Inquéritos e a avaliação das políticas de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 4, 2002.
- NUNES, F. G. Abordagem bayesiana na epidemiologia espacial de notificações de casos de dengue no Estado de Goiás. In: Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto - SBSR, 16, 2013, Foz do Iguaçu. **Anais do XVI Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto**. Foz do Iguaçu: SBSR, 2013. v. 16, p. 8554 - 8560. Disponível em <http://marte2.sid.inpe.br/col/dpi.inpe.br/marte2/2013/05.28.23.33.42/doc/p0522.pdf>. Acesso em 03 de junho de 2019.
- OSANAI, C. H. et al. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 25, n. 1, p.53-54, 1983.
- OZDEN, S. et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. **Plos One**, v. 2, n. 6, 2007.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Chikungunya**. 2015b. Disponível em <http://www.paho.org/hq/index.php?Itemid=40931>. Acesso em 27 de outubro de 2018.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Chikungunya**: Statistic Data. 2017a. Disponível em [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en). Acesso em 30 de outubro de 2018.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological Update Zika virus infection** - 16 October 2015. 2015a. Disponível em [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11374:16-october-2015-Zika-virus-infection-update&Itemid=42346&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11374:16-october-2015-Zika-virus-infection-update&Itemid=42346&lang=en). Acesso em 29 de novembro de 2019.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Número de casos reportados de Chikungunya en países o territorios de las Américas 2017**. 2017b. Disponível em [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&Itemid=270&gid=42730&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=42730&lang=en). Acesso em 30 de outubro de 2018.
- PANNING, M. et al. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean region, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 3, p. 416-422, 2008.
- PEREIRA, B. S. et al. O papel da vigilância epidemiológica no combate à dengue. **Revista Eletrônica da Fainor**, v.4, n.1, p.87-101, 2011.
- PESSANHA, J. E. M, et al. Dengue em três distritos sanitários de Belo Horizonte, Brasil: inquérito soroepidemiológico de base populacional, 2006 a 2007. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, n. 4, p.252-258, 2010.
- PIALOUX, G. et al. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. 319-327, 2007.

- PIRES, C. L. M. **Inquérito Soroepidemiológico da dengue na Regional VI de Fortaleza - Ceará, no período entre outubro de 2013 a abril de 2014**. 2015. 58 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015.
- POWERS, A. M. et al. Evolutionary Relationships and Systematics of the Alphaviruses. **Journal of Virology**, v. 75, n. 21, p. 10118-10131, 2001.
- QUICKE, K. M. et al. Zika virus infects human placental macrophages. **Cell Host & Microbe**, v. 20, p.83-90, 2016.
- QUIXADÁ. Secretaria Municipal da Saúde. **Casos de arboviroses em Quixadá, 2014-2018** [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por dayse.braga04@gmail.com em 25 de abril de 2019.
- RAINWATER-LOVETT, K. et al. Variation in dengue virus plaque reduction neutralization testing: systematic review and pooled analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 233, 2012.
- RAMALHO, I. L. C. **Epidemia de Dengue 4 no Ceará, Brasil, em 2012**: Caracterização dos Aspectos Epidemiológicos, Laboratoriais e Anatomopatológicos. 2018. 250 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde) – Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, 2018.
- RODRIGUEZ-MORALES, A. J. et al. Prevalence of post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism: a systematic review and meta-analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 68, p.1849-1858, 2016.
- ROSENBERG, A. Z. et al. Placental pathology of Zika virus: viral infection of the placenta induces villous stromal macrophage (Hofbauer cell) proliferation and hyperplasia. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 141, p.43-48, 2017.
- ROTH, A. et al. Preparedness for Threat of Chikungunya in the Pacific. **Emerging Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, 2014. Disponível em [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/13-0696\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/8/13-0696_article). Acesso em 28 de outubro de 2017.
- SABCHAREON, A. et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, cyd tetravalent dengue vaccine in thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. **Lancet**, v. 380, n. 9853, 2012.
- SACRAMENTO, R. H. M. **Dengue e o *Aedes aegypti* na população indígena dos Tremembé da aldeia tapera no Ceará**: prevalência, conhecimentos e práticas. 2017. 84f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- SAM, I. C. et al. Genotypic and Phenotypic Characterization of Chikungunya Virus of Different Genotypes from Malaysia. **Plos One**, v. 7, n. 11, 2012.
- SANTIAGO, G. A. et al. Analytical and clinical performance of the CDC real time RT-PCR assay for detection and typing of dengue virus. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 7, 2013.
- SÃO PAULO. Grupo Técnico Arboviroses. **Diretrizes para Prevenção e Controle das Arboviroses Urbanas no Estado de São Paulo**. 2017. Disponível em <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Diretrizes%20controle%20arboviroses%20ESP%20-%202017.pdf>. Acesso em 30 de novembro de 2019.

- SCHILTE, C. et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, 2013.
- SCHWARTZ, O.; ALBERT, M. L. Biology and pathogenesis of Chikungunya virus. **Nature Review Microbiology**, v. 8, p. 491-500, 2010.
- SEPPA, N. Chikungunya is on the move. **Science News**, 2015. Disponível em <https://www.sciencenews.org/article/chikungunya-move>. Acesso em 27 de outubro de 2019.
- SERGON, K. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, p. 333-337, 2008.
- SES-DF. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. **Plano Integrado em Saúde para Prevenção, Controle e Enfrentamento da Dengue e Outras Arboviroses**. 2018. Disponível em [http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/PLANO\\_INTEGRADO\\_EM\\_SAUDE\\_PARA\\_O\\_CONTROLE\\_DE\\_ARBOVIROSES\\_2018\\_2019\\_.pdf](http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/02/PLANO_INTEGRADO_EM_SAUDE_PARA_O_CONTROLE_DE_ARBOVIROSES_2018_2019_.pdf). Acesso em 30 de novembro de 2019.
- SIQUEIRA, J. B. et al. Household survey of dengue infection in central Brazil: spatial point pattern analysis and risk factors assessment. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 71, n. 5, p.646-651, 2004.
- SISSOKO, D. et al. Post-epidemic chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, 2009.
- SISSOKO, D. et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. **PLoS ONE**, v. 3, n. 8, 2008.
- SKABA, D. A. et al. Geoprocessamento dos dados da saúde: o tratamento dos endereços. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, n. 6, 2004.
- SONG, B. H. et al. Zika virus: history, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 308, p.50-64, 2017.
- SOUZA, R.V. et al. An outbreak of dengue in the state of Ceará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 90, p.345-346, 1995.
- TANG, H. et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, p.587-590, 2016.
- TEIXEIRA, M. G. et al. Dynamics of dengue virus circulation: a silent epidemic in a complex urban area. **Tropical Medicine and International Health**, v. 7, n. 9, p.757-762, 2002.
- TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do Dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p.5-33, 1999.
- THIBERVILLE, S. D. et al. Chikungunya fever: a clinical and virological investigation of outpatients on Reunion Island South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, 2013.
- TSETSARKIN, K. A. et al. A Single Mutation in Chikungunya Virus Affects Vector Specificity and Epidemic Potential. **PLoS Pathogen**, v. 3, n. 12, 2007.

- VAN GENDEREN, F. T. et al. First chikungunya outbreak in Suriname: clinical and epidemiological features. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, 2016.
- VASCONCELOS, P. F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015.
- VASCONCELOS, P. F. C. Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaína, Tocantins, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, p.141-148, 1993.
- VASCONCELOS, P. F. C. et al. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito sorológico aleatório. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 5, p.447-454, 1998.
- VASCONCELOS, P. F. C. et al. Epidemia de dengue em Ipujiara e Prado, Bahia. Inquérito sorológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 1, p.61-67, 2000.
- VASCONCELOS, P. F. C. et al. Inquérito sorológico na Ilha de São Luís durante epidemia de dengue no Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 2, p.171-179, 1999.
- VÁZQUEZ, S. et al. Kinetics of antibodies in sera, saliva, and urine samples from adult patients with primary or secondary dengue 3 virus infections. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 11, p.256-262, 2007.
- VEGA-RÚA, A. et al. High vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor of the spread of Chikungunya. **Journal of Virology**, v. 88, n. 11, p.6294-6306, 2014.
- VILLAR, L. et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in latin america. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 2, 2014.
- VILLELA, M. M. et al. Entomological surveillance for Chagas disease in the mid-western region of Minas Gerais State, Brazil, from 2000 to 2003. **Reports in Public Health**, v. 21, n. 3, 2005.
- VONGPUNSAWAD, S. et al. Seroprevalence of antibodies to dengue and chikungunya viruses in Thailand. **PLoS One**, v. 12, n. 6, 2017
- WAGGONER, J. et al. Malaria and Chikungunya Detected Using Molecular Diagnostics Among Febrile Kenyan Children. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, 2017.
- WAHALA, W. M.; SILVA, A. M. The human antibody response to dengue virus infection. **Viruses**, v. 3, n. 12, p.2374-2395, 2011.
- WELSCH, S. et al. Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. **Cell Host & Microbe**, v. 5, p.365-375, 2009.
- WESTAWAY, E. G.; BLOK, J. **Taxonomy and evolutionary relationships of flaviviruses**. In: GUBLER, D. J.; KUNO, G. (ed.). *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. CAB International, London, United Kingdom, 1997.
- WOON, Y. L. et al. Zika virus infection in Malaysia: na epidemiological, clinical and virological analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control - New edition**. Geneva: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact Sheet Dengue and Severe Dengue**. 2014.

Disponível em

<[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204161/Fact\\_Sheet\\_WHD\\_2014\\_EN\\_1629.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204161/Fact_Sheet_WHD_2014_EN_1629.pdf?sequence=1)>. Acesso em 4 de julho de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue Control – Epidemiology**. 2016a.

Disponível em <<https://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>>. Acesso em 25 de abril de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2016 - Conclusions and recommendations. **Weekly Epidemiological Record**, v. 91, p. 266–284, 2016b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chikungunya - Fact sheet**. 2017. Disponível em

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>. Acesso em 30 de outubro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and Severe dengue key facts**. 2019.

Disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>>. Acesso em 25 de abril de 2019.

YUAN, L. et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. **Science**, v. 358, p. 933-936, 2017.

ZAMBRANA, J. V. et al. Seroprevalence, risk factor, and spatial analyses of Zika virus infection after the 2016 epidemic in Managua, Nicaragua. **PNAS**, v. 115, n. 37, 2018.

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

## APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

### INQUÉRITO SOROEPIDEMIOLÓGICO E MOLECULAR SOBRE DENGUE / ZIKA / CHIKUNGUNYA

Pesquisador \_\_\_\_\_ Questionário n°: \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Data da coleta \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

#### 1,0 IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) M ( ) F      Idade: \_\_\_\_\_      Peso \_\_\_\_\_ Kg      Estatura \_\_\_\_\_ cm

Rua: \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Morou em outro endereço antes? ( ) Sim ( ) Não \_\_\_\_\_

Há quanto tempo mora na cidade/bairro?

Raça/cor: ( ) Preta ( ) Branca ( ) Amarela ( ) Parda ( ) Ignorado

Escolaridade: ( ) Analfabeto ( ) Fundamental incompleto ( ) Fundamental completo ( ) Médio incompleto  
( ) Médio completo ( ) Superior incompleto ( ) Superior completo

Estado civil: ( ) Casado (a) ( ) Solteiro (a) ( ) Viúvo (a) ( ) Divorciado ( ) União estável

Ocupação? \_\_\_\_\_ (Desempregado = 0, Emprego fixo = 1, Aposentado = 2, Trabalho informal = 3, Dona de Casa = 4), Se for possível, detalhe a ocupação: \_\_\_\_\_ (Agricultura, pesca etc),

Renda Familiar mensal: \_\_\_\_\_ Reais N° de pessoas na casa \_\_\_\_\_

Endereço do trabalho: \_\_\_\_\_

#### 2,0 CONDIÇÕES DA MORADIA

Tipo: ( ) Alvenaria ( ) Taipa      Rebocada: ( ) Sim ( ) Não      Saneamento: ( ) Sim ( ) Não

Coleta regular de lixo: ( ) sim ( ) não      Número de banheiros: \_\_\_\_\_ ( ) dentro ( ) fora de casa

Água encanada: ( ) Sim ( ) Não      Energia elétrica: ( ) Sim ( ) Não

Você armazena água? ( ) Sim ( ) Não

Com que finalidade você armazena água?

( ) Para lavar e limpar a casa/roupas      ( ) Para fins religiosos      ( ) Para molhar as plantas

( ) Para beber      ( ) Para os animais

**Proteção contra insetos:** ( ) Sim ( ) Não **Se sim, qual tipo:** ( ) Tela nas janelas ( ) Tela mosquitoireiro

**Depósitos presentes na casa:** ( ) Caixa d'água ( ) Cisterna ( ) Tanque ( ) Tambor ( ) Pote

**Protegidos?** ( ) ( ) ( ) ( ) ( )

### 3,0 HÁBITOS DE VIDA

**Já fumou cigarro?** ( ) sim ( ) não / parou há quanto tempo? \_\_\_\_\_

**Fuma atualmente?** ( ) sim ( ) não / Se sim, fuma em média quantos por dia? \_\_\_\_\_

**Ingere algum tipo de bebida alcoólica?** ( ) sim ( ) não / se sim, com que frequência? ( ) diariamente ( ) 1 ou duas vezes por semana ( ) 3 ou quatro vezes por semana ( ) 4 ou 5 vezes por semana ( ) 1 ou duas vezes no mês

**Pratica alguma atividade física?** ( ) sim ( ) não / **Quantos dias na semana** \_\_\_\_\_ dias / **Quantos minutos em média dura a atividade?** \_\_\_\_/**Qual (is) atividade(s) praticada(s)** \_\_\_\_\_

### 4,0 ANTECEDENTES

**Diabetes** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe **Hipertensão** ( ) sim ( ) não ( ) não sabe

**Tem parentes em primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com diabetes?** ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe  
**Se sim, qual?** \_\_\_\_\_

**Já apresentou alguma (s) da(s) doença(s)?** ( ) Diabetes ( ) Colesterol alto ( ) Angina ( ) Infarto ( ) Derrame ( ) Hipertensão ( ) Insuficiência cardíaca ( ) Ansiedade ( ) depressão ( ) Artrite ( ) Artrose ( ) Febre reumática ( ) Doença renal ( ) Lepstospirose ( ) Malária ( ) Mayaro ( ) Asma ( ) Pneumonia ( ) Câncer ( ) Lúpus ( ) Anemia falciforme

( ) **Doenças reumatológicas?**

( ) **Alergias?**

( ) **Doença autoimune?**

( ) **Outras, especificar,**

**Faz uso de alguma medicação específica?** ( ) sim ( ) não **Quais?**

**Já teve uma dessas doenças?**

**Dengue** ( ) Sim ( ) Não **Mais alguém na casa teve dengue?** ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_

**Chikungunya** ( ) Sim ( ) Não **Mais alguém na casa teve chikungunya?** ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_

**Zika** ( ) Sim ( ) Não **Mais alguém na casa teve Zika?** ( ) Não ( ) Sim \_\_\_\_\_

**Se já teve algumas das doenças, foi diagnosticada pelo médico ou por exame laboratorial?**

**E para as doenças em questão, usou quais medicamentos?**

**Alguém da vizinhança já teve Dengue, Chikungunya ou Zika?**

**Já tomou vacina contra febre amarela?** ( ) Sim ( ) Não / **Tem cartão de comprovação?** ( ) Sim ( ) Não

## 5,0 HISTÓRICO DE SINTOMAS DAS DOENÇAS

### 5,1 CHIKUNGUNYA

**Data de início dos sintomas:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ [(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO INFORMADO]

**Sintomas iniciais:** ( ) Febre ( ) Dor de cabeça ( ) Dor muscular ( ) Dor nos olhos

( ) Manchas vermelhas ( ) Plaquetopenia ( ) Sangramento ( ) Pés inchados ( ) Mãos inchadas

( ) Pernas inchadas ( ) Queda de cabelo ( ) Taquicardia

( ) **Febre: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_; **Temperatura máxima:** \_\_\_\_\_

( ) **Dor articular: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Onde iniciou?**

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho

( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo

( ) por todas as articulações

( ) **Voltou a sentir dores articulares? Com que frequência?** \_\_\_\_\_

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho

( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo

( ) por todas as articulações

( ) **Exantema: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_;

( ) **Dor abdominal: Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

( ) **Voltou a sentir dor abdominal? Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Com que frequência?** \_\_\_\_\_

( ) **Rigidez matinal; Se sim, durante quanto tempo:** ( )  $\leq 10$  dias ( ) 10-20 dias ( ) 20-30 dias ( )  $>30$  dias

( ) **Voltou a sentir rigidez matinal? Com que frequência?** \_\_\_\_\_

( ) **Alopecia / Já tinha antes de adoecer?** ( ) sim ( ) não / **Aumentou após a doença?** ( ) sim ( ) não

( ) **Depressão / Já tinha antes de adoecer?** ( ) sim ( ) não / **Aumentou após a doença?** ( ) sim ( ) não

( ) **Manifestações neurológicas**

**5,2 DENGUE**

**Data de início dos sintomas:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ [(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO INFORMADO]

**Sintomas iniciais:** ( ) Febre ( ) Dores articulares ( ) Exantema ( ) Dor nas costas

( ) **Febre: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_; **Temperatura máxima:** \_\_\_\_\_

( ) **Hipotermia:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Temperatura mínima:** \_\_\_\_\_

( ) **Dor articular:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Onde iniciou?**

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho

( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo

( ) por todas as articulações

( ) **Dor muscular:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho

( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo

( ) por todas as articulações

( ) **Dor retroorbital:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

( ) **Exantema: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_;

( ) **Dor abdominal: Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

( ) **Voltou a sentir dor abdominal? Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Com que frequência?** \_\_\_\_\_

**Outras manifestações?** \_\_\_\_\_

**5,3 ZIKA**

**Data de início dos sintomas:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ [(1) SIM (2) NÃO (3) NÃO INFORMADO]

**Sintomas iniciais:** ( ) Febre ( ) Dores articulares ( ) Exantema ( ) Dor nas costas ( ) Conjuntivite

( ) **Febre: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_; **Temperatura máxima:** \_\_\_\_\_

( ) **Dor articular:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Onde iniciou?**

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho

( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo

( ) por todas as articulações

( ) **Dor muscular:** Data de início \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

( ) cabeça/pescoço ( ) tronco/coluna ( ) lombossacral ( ) ombro ( ) cotovelo ( ) punho  
 ( ) dedos das mãos ( ) dedos dos pés ( ) planta dos pés ( ) quadril ( ) joelhos ( ) Tornozelo  
 ( ) por todas as articulações

( ) **Exantema: Data de início** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_; **Duração em dias:** \_\_\_\_ ;

( ) **Dor abdominal: Intensidade:** ( ) leve ( ) moderada ( ) intensa

**Outras manifestações?** \_\_\_\_\_

## 6,0 CONHECIMENTOS: TRANSMISSÃO, PREVENÇÃO, CUIDADOS

**Você sabe como se transmite essas doenças?** ( ) Não ( ) Sim

( ) Picada de mosquito ( ) água contaminada ( ) Pessoa para pessoa ( ) Vírus

( ) Mãe para filho ( ) Leite materno ( ) Transfusão sanguínea

**É possível evitar a doença?** ( ) Não ( ) Sim ( ) Talvez ( ) Não sei

**Se respondeu sim ou talvez, como é que se pode evitar?**

( ) Usando mosquiteiro à noite ( ) Usando mosquiteiro de dia ( ) Usando repelente ( ) Usando vestuário que cubra as partes mais expostas do corpo ( ) Pulverizando a casa ( ) Usar larvicida ( ) Beber água limpa ( ) Pôr telas nas portas e janelas ( ) Usando camisinha ( ) Usando máscaras

**Pode-se usar dipirona durante essas doenças?** ( ) Não ( ) Sim ( ) Talvez ( ) Não sei

**Pode-se usar anti-inflamatórios durante essas doenças?** ( ) Não ( ) Sim ( ) Talvez ( ) Não sei

**Pode-se usar corticoides durante essas doenças?** ( ) Não ( ) Sim ( ) Talvez ( ) Não sei