

7

ARBOVIROSES URBANAS CAUSADAS
POR VÍRUS TRANSMITIDOS PELO *Aedes*:
DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

DENGUE

CHIKUNGUNYA

ZIKA

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO
PELO VÍRUS ZIKA

ARBOVIROSES URBANAS CAUSADAS POR VÍRUS TRANSMITIDOS PELO AEDES: DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

CID-10: A90, A92.0, A92.8

CARACTERÍSTICAS GERAIS

▶ DESCRIÇÃO

As arboviroses transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti* constituem-se como um dos principais problemas de saúde pública no mundo. A dengue é a arbovirose urbana de maior relevância nas Américas, e possui como agente etiológico o vírus dengue (DENV), que possui com quatro sorotipos. A chikungunya é causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), um arbovírus artritogênico, que apresenta genoma de RNA de fita simples, amplamente distribuído no Brasil. O CHIKV é transmitido pela picada de mosquitos do gênero *Aedes*: *A. aegypti* e *A. albopictus*. O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus cujo genoma é formado RNA de fita simples de sentido positivo, cujos modos de transmissão, além do vetorial, incluem transfusão de sangue e transplante de órgãos, além da transmissão sexual.

As manifestações neurológicas relacionadas ao histórico de infecção viral prévia por arbovírus são uma realidade no País. As principais manifestações neurológicas em pacientes infectados incluem casos de encefalite, meningoencefalite, mielite e síndrome de Guillain-Barré (SGB).

As arboviroses urbanas, por compartilharem diversos sinais clínicos semelhantes e a dificuldade da suspeita inicial pelo profissional de saúde pode, em algum grau, dificultar a adoção de manejo clínico adequado e, conseqüentemente, predispor à ocorrência de formas graves, levando eventualmente a óbitos (CALVO *et al.*, 2016).

▶ AGENTES ETIOLÓGICOS

Os vírus DENV, CHIKV e ZIKV são arbovírus (*Arthropod-borne virus*), ou seja, são vírus transmitidos por artrópodes. São assim denominados não somente por sua veiculação através de artrópodes, mas, principalmente, pelo fato de parte de seu ciclo replicativo ocorrer nos insetos (LOPES *et al.*, 2014).

Os vírus dengue e Zika são vírus de RNA do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*, que inclui também o vírus da febre amarela. Com relação ao DENV, até o momento, são conhecidos quatro sorotipos – DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 –, cada qual apresentando distintos genótipos e linhagens (PINHO, 2013).

O vírus chikungunya (CHIKV) pertence ao gênero *Alphavirus*, da família *Togaviridae*, e possui quatro genótipos: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Asiático e Oceano Índico (IOL). No Brasil, até o momento foram detectadas as linhagens asiática e ECSA (PETERSEN; POWERS, 2016). Quanto ao ZIKV, até o momento são conhecidas e descritas duas linhagens do vírus: uma africana e outra asiática (FABRI, 2018).

► VETORES

Os insetos vetores de dengue, chikungunya e Zika no Brasil são mosquitos da família Culicidae, pertencentes ao gênero *Aedes*, do subgênero *Stegomyia*. A espécie *Aedes aegypti* é a única comprovadamente responsável pela transmissão dessas arboviroses no Brasil, e também pode ser transmissora do vírus da febre amarela em áreas urbanas. Essa espécie está distribuída, geralmente, em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, encontra-se disseminada em todas as UF's, amplamente dispersa em áreas urbanas (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; MARCONDES; XIMENES, 2016).

O *Aedes albopictus* é o vetor da dengue na Ásia. Embora esteja presente nas Américas, até o momento, não foi associado à transmissão de dengue, chikungunya e Zika nessa região. Apesar disso, a espécie não pode ser desconsiderada pelos programas de controle, por ter demonstrado competência vetorial em laboratório e estar presente em todas as regiões do Brasil. É frequente em regiões tropicais e subtropicais, podendo ser encontrado em latitudes temperadas, preferencialmente no peridomicílio, e em ambientes naturais ou modificados (LOPES *et al.*, 2014; KRAEMER *et al.*, 2015; KRAEMER; REINER JR., GOLDING *et al.*, 2019).

► MODO DE TRANSMISSÃO

Os três arbovírus podem ser transmitidos ao homem por via vetorial, vertical e transfusional. A principal forma é a vetorial, que ocorre pela picada de fêmeas de *Aedes aegypti* infectadas, no ciclo humano-vetor-humano. Na natureza, esses vírus são mantidos entre mosquitos, principalmente por intermédio da transmissão transovariana (LOPES *et al.*, 2014).

Para o DENV, CHIK e ZIKV, existem registros de transmissão vertical em humanos (gestante-feto). Em relação à dengue, os relatos dessa via de transmissão são raros. No chikungunya, a transmissão perinatal pode ocorrer em caso de gestantes virêmicas, muitas vezes provocando infecção neonatal grave. No entanto, estudos apontam que a transmissão vertical do CHIKV é rara, ocorrendo antes da 22ª semana de gestação. Em relação ao Zika, a transmissão vertical pode ocorrer em diferentes idades gestacionais e resultar em amplo espectro de malformações no feto, incluindo aborto (MAROUN *et al.*, 2008; BRITO; CORDEIRO, 2016; YIN; ZHONG; PAN, 2016).

Para mais informações a respeito da transmissão vertical do vírus Zika e suas consequências, acessar o documento: *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (BRASIL, 2017).

Essas arboviroses também podem ser transmitidas por via transfusional. Porém, a real relevância ainda necessita ser avaliada (SABINO *et al.*, 2016). Além dessas três formas de transmissão, estudos apontam que o ZIKV pode ser transmitido por via sexual de uma pessoa infectada (sintomática ou não) para seus parceiros, durante meses após a infecção inicial (BRITO; CORDEIRO, 2016).

► PERÍODO DE INCUBAÇÃO E TRANSMISSIBILIDADE

O processo de transmissão compreende um período de incubação intrínseco (PII) – que ocorre no ser humano – e outro extrínseco, que acontece no vetor. Esses períodos se diferenciam, de acordo com o vírus envolvido na transmissão e, no caso do período de incubação extrínseco (PIE), também em função da temperatura ambiente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Em relação ao vírus dengue (DENV), o período de incubação intrínseco pode variar de quatro a dez dias. Após esse período, inicia-se o período de viremia no homem, que geralmente se inicia um dia antes do aparecimento da febre e se estende até o quinto dia da doença (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O período de incubação intrínseco do vírus chikungunya (CHIKV) pode variar de 1 a 12 dias. O período de viremia no homem pode perdurar por até dez dias e, geralmente, inicia-se dois dias antes do aparecimento dos sintomas (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O período de incubação intrínseco do vírus Zika (ZIKV) é de dois a sete dias, em média. Estima-se que o período de viremia no homem se estende até o quinto dia do início dos sintomas (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O vetor *Aedes aegypti* pode se infectar ao picar uma pessoa infectada no período virêmico, dando início ao PIE. Esse período corresponde ao tempo decorrido desde a ingestão de sangue virêmico, pelo mosquito suscetível, até o surgimento do vírus na saliva do inseto (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Em relação ao DENV e ao ZIKV, o PIE varia de 8 a 14 dias; para o CHIKV, o período é menor, de 3 a 7 dias. O período de incubação é influenciado por fatores ambientais, especialmente a temperatura. Após o PIE, o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (seis a oito semanas), sendo capaz de transmitir o vírus para o homem (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

► SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade ao vírus da dengue (DENV) no indivíduo é universal; uma vez que haja infecção, a imunidade adquirida é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). De outro modo, a imunidade cruzada (heteróloga) persiste temporariamente no indivíduo, ou seja, quando induzida por um sorotipo é apenas parcialmente protetora contra outros sorotipos e desaparece rapidamente (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

A infecção primária ocorre em pessoas não previamente expostas a qualquer um dos sorotipos do vírus dengue. Nessa situação, surgem os anticorpos IgM, que se elevam rapidamente, sendo detectáveis a partir do sexto dia. Em indivíduos que tiveram infecção prévia por outro sorotipo de dengue (infecção secundária), os títulos de anticorpos IgG elevam-se rapidamente, com aumento mais tardio e menos marcado de anticorpos IgM (Figura 1) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).

À luz dos conhecimentos atuais, acredita-se que a imunidade desenvolvida para o vírus chikungunya (CHIKV) seja duradoura e protetora contra novas infecções, ainda que produzida por diferentes genótipos desse vírus. As evidências científicas disponíveis até o momento não permitem assegurar o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do vírus Zika (ZIKV) (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância; relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MS, 2017b. 158 p. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2021.
- BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0328-2016>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- CALVO, E. P. *et al.* Easy and inexpensive molecular detection of dengue, chikungunya and Zika viruses in febrile patients. **Acta Tropica**, Amsterdam, v. 163, p. 32-37, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.07.021>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2708/1/Rotrait_Consoli_Oliveira.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.
- FABRI, A. A. **Introdução e análise filogenética do Vírus Zika no Estado do Rio de Janeiro**. 2018. 123 p. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/26977/2/allison_fabri_ioc_mest_2018.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.
- KRAEMER M. U. G. *et al.* The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. **eLife**, Cambridge, v. 30, n. 4, p. e08347, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.08347>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- KRAEMER, M. U. G.; REINER JR., R. C.; GOLDING, N. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology**, [London], v. 4, n. 5, p. 854-863, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0376-y>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- LOPES, N. *et al.* Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. F. F. de M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 1, p. 4-10, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0220-2015>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- MAROUN, S. L. C. *et al.* Case report: vertical dengue infection. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v84n6/v84n6a14.pdf>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, DC: PAHO, 2016. 136 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31207>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease**. Washington, DC: PAHO, 2017. 102 p. E-book. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PETERSEN, L. R.; POWERS, A. M. Chikungunya: epidemiology [version 1; referees: 2 approved] **F1000 Research**, [s. l.], v. 5, p. 82, 2016. (F1000 FacultyRev). Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.7171.1>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PINHO, A. C. O. **Diagnóstico e caracterização molecular do Vírus Dengue circulante na cidade de Salvador, Bahia, Brasil**. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2013. Disponível em: https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/13733/1/Dissertação_ICS_%20Aryane%20Cruz%20Oliveira%20Pinho.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

SABINO, E. C. *et al.* Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 213, n. 5, p.694-702, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv326>. Acesso em: 7 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO, 2009. 147 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acesso em: 7 abr. 2021.

YIN, X.; ZHONG, X.; PAN, S. Vertical transmission of dengue infection: the first putative case reported in China. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 58, p. 90, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201658090>. Acesso em: 7 abr. 2021.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

É a arbovirose urbana mais prevalente nas Américas, incluindo o Brasil, sendo uma importante suspeita em pacientes que apresentam quadro febril agudo. Sua ocorrência é ampla, atingindo principalmente os países tropicais e subtropicais, onde as condições climáticas e ambientais favorecem o desenvolvimento e a proliferação dos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. No Brasil, as evidências científicas, até o momento, comprovam que a transmissão do DENV ao ser humano ocorre pela picada de fêmeas infectadas da espécie *Aedes aegypti* (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; LOPES *et al.*, 2014).

A dengue é uma doença febril aguda, sistêmica e dinâmica, que pode apresentar um amplo espectro clínico, variando de casos assintomáticos a graves. No curso da doença – em geral debilitante e autolimitada –, a maioria dos pacientes apresenta evolução clínica benigna e se recupera. No entanto, uma parte pode evoluir para formas graves, inclusive óbitos (BRASIL, 2016).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções por dengue podem ser assintomáticas ou sintomáticas. As infecções clinicamente aparentes estão presente em aproximadamente 25% dos casos e podem variar desde formas oligossintomáticas a formas graves, podendo levar o indivíduo ao óbito. Pode apresentar três fases clínicas: febril, crítica e de recuperação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; BRASIL, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Fase febril: a primeira manifestação é a febre, geralmente acima de 38°C, de início abrupto e com duração de dois a sete dias, associada a cefaleia, astenia, mialgia, artralgia e dor retro-orbitária. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia também podem se fazer presentes, havendo ocorrência desta última em um percentual significativo dos casos. Essa lesão exantemática, presente em grande parte dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros, não poupando regiões palmares e plantares. O exantema também pode se apresentar sob outras formas – com ou sem prurido. Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite .

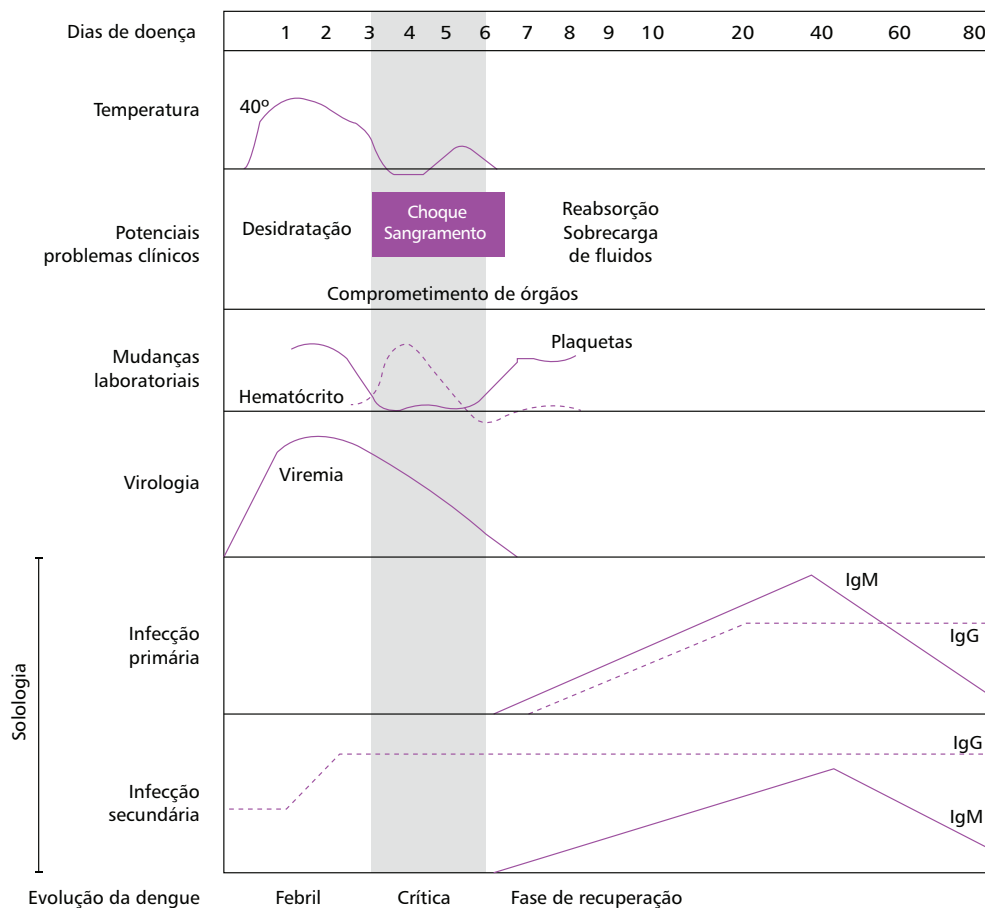
Fase crítica: tem início com o declínio da febre (de fervelescência), entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença. Os sinais de alarme, quando presentes, ocorrem nessa fase. A maioria deles é resultante do aumento da permeabilidade capilar. Essa condição marca o início da piora clínica do paciente e sua possível evolução para o choque, por extravasamento plasmático. Sem a identificação e o correto manejo nessa fase, alguns pacientes podem evoluir para as formas graves. Os sinais de alarme são assim chamados por sinalizarem o extravasamento de plasma e/ou hemorragias que podem levar o paciente a choque grave e óbito.

Os **sinais de alarme** são caracterizados principalmente por:

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua.
- Vômitos persistentes.
- Acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico).
- Hipotensão postural e/ou lipotímia.
- Letargia e/ou irritabilidade.
- Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal.
- Sangramento de mucosa.
- Aumento progressivo do hematócrito.

Os casos graves de dengue são caracterizados por sangramento grave, disfunção grave de órgãos ou extravasamento grave de plasma. O choque ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido pelo extravasamento. Ocorre habitualmente entre o quarto e o quinto dia – no intervalo de três a sete dias de doença –, sendo geralmente precedido por sinais de alarme (Figura 1).

FIGURA 1 – Evolução clínica e laboratorial da dengue



Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2009.

Os **sinais de choque** são:

- Pulso rápido e fraco.
- Hipotensão arterial.
- Pressão arterial (PA) convergente (diferença entre PAS e PAD ≤ 20 mmHg em crianças – em adultos, o mesmo valor indica choque mais grave).
- Extremidades frias.
- Enchimento capilar lento.
- Pele úmida e pegajosa.
- Oligúria.
- Manifestações neurológicas, como agitação, convulsões e irritabilidade (em alguns pacientes).

O choque ocorre na fase crítica da doença, sendo geralmente de curta duração. Pode levar ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas ou à recuperação rápida (após terapia antichoque apropriada). Destaca-se que o comprometimento grave de órgãos pode causar complicações, como hepatites, encefalites ou miocardites e/ou sangramento abundante, e ocorrer sem extravasamento de plasma ou choque óbvios.

Fase de recuperação: ocorre após as 24-48 horas da fase crítica, quando uma reabsorção gradual do fluido que havia extravasado para o compartimento extravascular se dá nas 48-72 horas seguintes.

Observa-se melhora do estado geral do paciente, retorno progressivo do apetite, redução de sintomas gastrointestinais, estabilização do estado hemodinâmico e melhora do débito urinário. Alguns pacientes podem apresentar um exantema, acompanhado ou não de prurido generalizado. Bradicardia e mudanças no eletrocardiograma são comuns durante esse estágio (Figura 1).

Fatores de risco individuais podem determinar a gravidade da doença, a exemplo da idade, da etnia e de doenças associadas, como asma brônquica, diabetes *mellitus*, anemia falciforme, hipertensão, além de infecções prévias por outros sorotipos. Crianças mais novas podem ser menos competentes que os adultos para compensar o extravasamento capilar e, conseqüentemente, possuem maior risco de evoluir para o choque.

► CRIANÇAS

A infecção pode ser assintomática, apresentar-se como síndrome febril aguda ou ainda com sinais e sintomas inespecíficos, tais como astenia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nesses casos, os critérios epidemiológicos ajudam no diagnóstico clínico. Em menores de 2 anos de idade, os sinais e os sintomas de dor podem se manifestar por choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos frequentes nessa faixa etária. Conseqüentemente, o início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica. O agravamento nessas crianças, em geral, é mais rápido que no adulto, no qual os sinais de alarme são mais facilmente detectados (ABE; MARQUES; COSTA, 2012; BRASIL, 2016).

▶ GESTANTES

Devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue e necessitam de observação rigorosa, independentemente da gravidade da doença. O médico deve estar atento aos riscos para a mãe e o conceito. Em relação à mãe, os riscos da infecção estão principalmente relacionados ao aumento de sangramentos de origem obstétrica e às alterações fisiológicas da gravidez, que podem interferir nas manifestações clínicas da doença. Gestantes com sangramento, independentemente do período gestacional, devem ser questionadas quanto à presença de febre ou histórico de febre nos últimos sete dias. Estudo recente realizado no Brasil aponta que a letalidade por dengue entre as gestantes é superior à da população de mulheres em idade fértil não gestantes, com maior risco de óbito no terceiro trimestre de gestação. Adicionalmente, outras publicações brasileiras indicam que gestantes com infecção sintomática têm risco aumentado para ocorrência de morte fetal e nascimento de prematuro, embora sem a evidência de baixo peso ao nascer ou malformações congênitas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; BRASIL, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2017; PAIXÃO *et al.*, 2017).

▶ IDOSOS

Indivíduos acima de 65 anos estão mais sujeitos à hospitalização e ao desenvolvimento de formas graves da doença. É importante lembrar que os idosos são mais vulneráveis às complicações decorrentes de dengue, entre outros aspectos, por possuírem sistema imunológico menos eficiente, pela possível existência de doenças associadas e até pelo fato de se desidratarem com mais facilidade. Dessa forma, a avaliação clínica deve ser criteriosa, a fim de se evitarem complicações pela demora na identificação e no tratamento da infecção grave por dengue, quando presente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; ROWE *et al.*, 2014; BRASIL, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; LEE *et al.*, 2017).

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Para o diagnóstico laboratorial da infecção aguda pelo DENV, podem ser realizados os exames descritos a seguir (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células).
- Pesquisa de genoma do vírus da dengue por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

Métodos indiretos

- Pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ensaio imunoenzimático – ELISA).
- Teste de neutralização por redução de placas (PRNT).
- Inibição da hemoaglutinação (IH).

- Pesquisa de antígeno NS1 (ensaio imunoenzimático – ELISA).
- Patologia: estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica (IHQ).

A descrição dos exames específicos é apresentada no Anexo.

Exames inespecíficos

O hematócrito, a contagem de plaquetas e a dosagem de albumina auxiliam na avaliação e no monitoramento dos pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme ou gravidade.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Compete à vigilância epidemiológica desempenhar um rol de atividades, entre as quais estão: (i) notificar e investigar oportunamente os casos suspeitos de dengue, chikungunya e Zika, para acompanhar, de forma contínua, a evolução temporal desses agravos, e detectar efetivamente mudanças no padrão de ocorrência, surtos e epidemias; (ii) realizar análises epidemiológicas descritivas dos casos, em função de variáveis relacionadas a pessoa, tempo e espaço; (iii) integrar as informações de vigilância de casos, vigilância entomológica e vigilância laboratorial; e (iv) promover a integração entre as áreas de controle vetorial, assistência e demais entes que atuam na prevenção e no controle das arboviroses, visando à adoção de medidas pertinentes capazes de controlar e/ou impedir a transmissão, quando possível, e de reduzir a magnitude, a gravidade e a mortalidade dessas doenças (BRASIL, 2002; BRASIL, 2009).

▶ AÇÕES E ATIVIDADES

As ações e as atividades realizadas no âmbito da vigilância em saúde são (BRASIL, 2002; BRASIL, 2009):

- Realizar monitoramento para detecção oportuna da circulação viral de dengue, chikungunya e Zika, incluindo alerta para possíveis mudanças no padrão de circulação desses arbovírus.
- Construir, manter, alimentar e retroalimentar sistemas de informações de dengue, chikungunya e Zika, visando ao acompanhamento dessas arboviroses e à construção de indicadores epidemiológicos, para orientar ações, avaliar efetividade dos programas de prevenção e controle, assim como apoiar estudos e pesquisas voltadas ao aprimoramento da vigilância e do controle.
- Monitorar a ocorrência de casos graves de dengue, chikungunya e Zika, assim como as manifestações atípicas de chikungunya e a cronicidade da doença, a ocorrência de Zika em gestantes e os casos de manifestações neurológicas possivelmente relacionados à infecção prévia por esses arbovírus.
- Contribuir para a redução da magnitude de ocorrência de dengue, chikungunya e Zika, por meio da identificação oportuna de áreas com maior número de casos, visando orientar ações integradas de prevenção, controle e organização da assistência.
- Investigar oportunamente os óbitos suspeitos ou confirmados de dengue, chikungunya e Zika, mediante identificação de seus possíveis determinantes e definição de estratégias para aprimoramento da assistência aos casos, evitando a ocorrência de novos óbitos.
- Fornecer indicadores epidemiológicos e entomológicos que apoiem o desenvolvimento das ações de controle dessas arboviroses.

▶ DEFINIÇÃO DE CASO

Caso suspeito de dengue

Indivíduo que resida em área onde se registram casos de dengue ou que tenha viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão ou presença de *Aedes aegypti*. Deve apresentar febre, usualmente entre dois e sete dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

- Náusea/vômitos.
- Exantema.
- Mialgia/artralgia.
- Cefaleia/dorretro-orbital.
- Petéquias/prova do laço positiva.
- Leucopenia.

Também pode ser considerado caso suspeito toda criança proveniente de (ou residente em) área com transmissão de dengue, com quadro febril agudo, usualmente entre dois e sete dias, e sem sinais e sintomas indicativos de outra doença.

Caso suspeito de dengue com sinais de alarme

É todo caso de dengue que, no período de defervescência da febre, apresenta um ou mais dos seguintes sinais de alarme:

- Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua ou sensibilidade.
- Vômitos persistentes.
- Acúmulo de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico).
- Hipotensão postural e/ou lipotímia.
- Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal.
- Letargia/irritabilidade.
- Sangramento de mucosa.
- Aumento progressivo do hematócrito.

Caso suspeito de dengue grave

É todo caso de dengue que apresenta uma ou mais das condições a seguir:

- Choque ou desconforto respiratório em função do extravasamento grave de plasma; choque evidenciado por taquicardia, pulso débil ou indetectável, taquicardia, extremidades frias e tempo de perfusão capilar >2 segundos, e pressão diferencial convergente <20 mmHg, indicando hipotensão em fase tardia.
- Sangramento grave segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa e sangramento do sistema nervoso central).

- Comprometimento grave de órgãos, a exemplo de dano hepático importante (AST/ALT >1.000 U/L), do sistema nervoso central (alteração da consciência), do coração (miocardite) ou de outros órgãos.

► CASO CONFIRMADO

Confirmado por critério laboratorial

É aquele que atende à definição de caso suspeito de dengue e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

1. ELISA NS1 reagente.
2. Isolamento viral positivo.
3. RT-PCR detectável (até o quinto dia de início de sintomas da doença).
4. Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do sexto dia de início de sintomas da doença).
5. Aumento ≥ 4 vezes nos títulos de anticorpos no PRNT ou teste IH, utilizando amostras pareadas (fase aguda e convalescente).

Quando o resultado sorológico for inconclusivo, o PRNT pode ser utilizado em casos graves, óbitos, eventos adversos de vacina, entre outros, após avaliação dos laboratórios em conjunto com a vigilância epidemiológica.

Os testes sorológicos utilizados para o diagnóstico de dengue devem ter seus resultados interpretados com cautela. Cabe destacar que os níveis de anticorpos da classe IgM contra o DENV alcançam seu pico dentro de duas semanas após o início dos sintomas. Embora nas semanas subsequentes esses níveis diminuam, os anticorpos podem ser detectados por até 90 dias em infecções primárias. Por isso, mesmo que uma amostra tenha sido coletada em período adequado, de indivíduo que atenda à definição de caso suspeito, um resultado negativo não exclui de imediato o diagnóstico de dengue, dado que, em alguns casos, os níveis de IgM são detectáveis somente após o décimo dia de início de sintomas. Nesses casos, é indicada a coleta de uma segunda amostra do paciente.

Os casos de dengue que evoluem para óbito também podem ser confirmados por estudo anatomopatológico, seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica (IHQ), mediante coleta imediata de fragmentos/tecidos de vísceras (no máximo 48 horas após o óbito).

Em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, chikungunya e Zika, recomenda-se – em caso de a suspeita principal ser dengue – que a testagem seja iniciada, quando possível, por métodos diretos (RT-PCR ou isolamento viral) e posteriormente indiretos (sorologia ELISA IgM, ELISA NS1, PRNT e IH), observando-se os períodos adequados para as respectivas coletas. Esgotadas essas possibilidades, as amostras negativas e/ou não reagentes aos métodos empregados deverão ser testadas para Zika e, posteriormente, para chikungunya.

Em um cenário de cocirculação de DENV, ZIKV e CHIKV, que pode ser realidade em um grande número de municípios no Brasil, se faz necessária a investigação por métodos diretos para detecção desses vírus. Em relação ao diagnóstico sorológico, existe a possibilidade de reação cruzada por meio da sorologia IgM entre o DENV e o ZIKV. Dessa forma, recomenda-se que as amostras sejam testadas

em paralelo para as duas doenças, também com o objetivo de reduzir o número de falso-positivos. As amostras negativas para dengue e Zika deverão ser testadas posteriormente para chikungunya.

Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso vigente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente. As interpretações possíveis dos resultados de pesquisa de anticorpos IgM são listadas a seguir.

1. Os casos com sorologia IgM reagente para dengue e reagente para Zika podem ser interpretados como infecção recente por dengue e/ou Zika, reação cruzada ou coinfeção. Para o laboratório, esse caso é inconclusivo.
2. Nos casos com sorologia IgM não reagente para dengue e não reagente para Zika, recomenda-se testagem para chikungunya. Caso o resultado seja reagente, confirma infecção recente por chikungunya.
3. Nos casos com sorologia IgM não reagente para dengue, chikungunya e Zika, descarta-se infecção recente por estes arbovírus e encerra-se a investigação.

Confirmado por critério clínico-epidemiológico

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou para casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados.

Para fins de encerramento no **Sistema de Informação de Agravos de Notificação** (Sinan), os seguintes aspectos devem ser considerados pela equipe técnica de vigilância epidemiológica:

- Os casos que apresentarem resultado laboratorial sorológico ELISA IgM reagente para dengue e Zika devem ser exaustivamente investigados antes de serem encerrados no Sinan. Para tanto, devem ser observadas as diferenças de manifestações clínicas entre as duas doenças (Quadro 1), considerando-se a história clínica do indivíduo, assim como a situação epidemiológica local. Essa orientação auxiliará tanto no encerramento dos casos por critério laboratorial como no encerramento por critério clínico-epidemiológico. Do ponto de vista laboratorial, outra opção é o PRNT, indicado apenas quando um diagnóstico específico for considerado essencial.
- Os casos graves de dengue devem ser, preferencialmente, confirmados por laboratório.
- Durante surtos/epidemias, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada. Essa atividade auxilia a análise epidemiológica e a avaliação da rotina de notificação.
- Os casos de dengue notificados que não puderem ser investigados devem ser considerados casos prováveis de dengue, em razão da suspeita clínica inicial e da situação epidemiológica local.
- É importante lembrar que infecção recente por outros *Flavivirus* ou vacina recente de febre amarela podem resultar em sorologia IgM falso-positivo para dengue.

Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos de dengue podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto gestantes, casos graves e óbitos, que devem ocorrer preferencialmente por critério laboratorial.

► CASO DESCARTADO

Todo caso suspeito de dengue que possui um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial não reagente/negativo, desde que as amostras tenham sido coletadas no período oportuno, além de armazenadas e transportadas, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.
- Diagnóstico laboratorial negativo para dengue e positivo para outra doença.
- Caso sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras doenças.
- Todo caso suspeito, principalmente gestantes, casos graves e óbitos, deve ser descartado a partir do resultado de duas sorologias não reagentes ou PRNT, em função da possibilidade de reação cruzada entre DENV e ZIKV.

► DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devido às características da dengue, pode-se destacar seu diagnóstico diferencial em síndromes clínicas, listadas a seguir (BRASIL, 2016; BRITO; CORDEIRO, 2016).

- a. **Síndrome febril:** enterovirose, influenza e outras viroses respiratórias, hepatites virais, malária, febre tifoide, chikungunya, Zika e outras arboviroses.
- b. **Síndrome exantemática febril:** rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enterovirose, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, farmacodermias, doença de Kawasaki, doença de Henoch-Schonlein, chikungunya, Zika e outras arboviroses.
- c. **Síndrome hemorrágica febril:** hantavirose, febre amarela, leptospirose, malária grave, riquetsioses e púrpuras.
- d. **Síndrome dolorosa abdominal:** apendicite, obstrução intestinal, abscesso hepático, abdome agudo, pneumonia, infecção urinária, colecistite aguda etc.
- f. **Síndrome do choque:** meningococemia, septicemia, meningite por *Haemophilus influenzae* tipo B, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites).
- g. **Síndrome meníngea:** meningites virais, meningite bacteriana e encefalites.

No atual cenário epidemiológico do Brasil, com confirmação de casos autóctones de chikungunya desde 2014 e de Zika em 2015, algumas particularidades a respeito do diagnóstico diferencial entre dengue e essas doenças merecem destaque e estão descritas no Quadro 1 (BRITO; CORDEIRO, 2016).

QUADRO 1 – Diagnóstico diferencial dengue versus Zika versus chikungunya

SINAIS/SINTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA
Febre (duração)	2-7 dias	Sem febre ou febre baixa ($\leq 38^{\circ}\text{C}$) 1-2 dias subfebril	Febre alta ($>38,5^{\circ}\text{C}$) 2-3 dias
Exantema	Surge do 3 ^o ao 6 ^o dia	Surge no 1 ^o ou 2 ^o dia	Surge do 2 ^o ao 5 ^o dia
Mialgias (frequência)	+++	++	++
Artralgia (frequência)	+	++	+++
Artralgia (intensidade)	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema da articulação (frequência)	Raro	Frequente	Frequente
Edema da articulação (intensidade)	Leve	Leve	Moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50% a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Linfonomegalia	+	+++	++
Discrasia hemorrágica	++	Ausente	+
Acometimento neurológico	+	+++	++
Leucopenia	+++	++	++
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+++	+	++

Fonte: Adaptado de Brito e Cordeiro, 2016.

TRATAMENTO DE DENGUE

Baseia-se principalmente na reposição volêmica adequada, levando-se em consideração o estadiamento da doença (grupos A, B, C e D) segundo os sinais e os sintomas apresentados pelo paciente, assim como no reconhecimento precoce dos sinais de alarme. É importante reconhecer precocemente os sinais de extravasamento plasmático, para correção rápida com infusão de fluidos. Quanto ao tipo de unidade de saúde adequada ao atendimento dos pacientes de dengue, deve-se levar em consideração a classificação de risco e o estadiamento da doença, seguindo as indicações do Quadro 2 (BRASIL, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; 2017).

QUADRO 2 – Grupos de estadiamento clínico dos pacientes suspeitos de dengue

GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
Ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas e prova do laço negativa.	Sangramento de pele espontâneo (petéquias) ou induzido (prova do laço positiva).	Presença de algum sinal de alarme e sinais de gravidade ausentes.	Presença de sinais de choque, desconforto respiratório.
Ausência de sinais de alarme.	Ausência de sinais de alarme.	Pacientes devem ter acompanhamento em leito de internação até a estabilização.	Comprometimento grave de órgãos.
Sem comorbidades, sem risco social ou condições clínicas especiais.	Grupos específicos: a) lactentes, gestantes e adultos com idade > 65 anos; ou b) comorbidades (hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares graves, diabetes <i>mellitus</i> , doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc), doenças hematológicas crônicas, doença renal crônica, doença ácido-péptica, hepatopatias e doenças autoimunes); e/ou c) risco social.	Observação: devem ser atendidos, inicialmente, em qualquer serviço de saúde, independentemente de nível de complexidade, sendo obrigatória a hidratação venosa rápida, inclusive durante eventual transferência para uma unidade de referência. Se não houver melhora clínica e laboratorial, conduzir como grupo D.	Manifestações hemorrágicas graves.
Acompanhamento ambulatorial.	Acompanhamento em unidade de saúde com leitos de observação até resultados de exames e realizada a reavaliação clínica.	Acompanhamento em leito de internação até estabilização e critérios de alta, por um período mínimo de 48 horas.	Acompanhamento em leito de UTI até estabilização (mínimo de 48 horas), e, após estabilização, permanecer em leito de internação.
Observação: nos lactentes, alguma irritabilidade e choro persistente podem ser a expressão de sintomas, como cefaleia e algias.			

Fonte: Adaptado de Brasil, 2016.

Deve-se manter avaliação clínica contínua de todos os pacientes hospitalizados, registrando-se sinais vitais, diurese, controle hídrico, assim como os sinais de alarme. O estadiamento do paciente em relação ao quadro apresentado determina as decisões clínicas, laboratoriais, de hospitalização e terapêuticas, pois o paciente pode, durante a evolução da doença, passar de um grupo a outro em curto período de tempo.

Para mais informações do manejo do paciente, consultar: *Dengue – diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança* (BRASIL, 2016).

REFERÊNCIAS

- ABE, A. H. M.; MARQUES, S. M.; COSTA, P. S. S. Dengue em crianças: da notificação ao óbito. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 263-271, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpp/v30n2/17.pdf>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Programa nacional de controle da dengue (PNCD)**. Brasília, DF: MS, 2002. E-book. 32 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pncd_2002.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue – diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2016. E-book. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, DF: MS, 2009. 160 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_nacionais_prevencao_controle_dengue. Acesso em: 7 abr. 2021.
- BRITO, C. A. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0328-2016>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994. 228 p. ISBN 85-85676-03-5. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2708/1/Rotraut_Consoli_Oliveira.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.
- LEE, R. J. *et al.* Dengue in the elderly: a review. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, London, v. 15, n. 8, p. 729-735, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1358610>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- LOPES, N. *et al.* Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 5, n. 3, p. 55-64, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- NASCIMENTO, L. B. *et al.* Dengue em gestantes: caracterização dos casos no Brasil, 2007-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 26, n. 3, p. 433-442, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000300002>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- PAIXÃO, E. S. *et al.* Symptomatic dengue infection during pregnancy and the risk of stillbirth in Brazil, 2006-12: a matched case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, NY, v. 17, n. 9, p. 957-964, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30366-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30366-3). Acesso em: 7 abr. 2021.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas**. Washington, DC: PAHO, 2016. 136 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31207>. Acesso em: 7 abr. 2021.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease**. Washington, DC: PAHO, 2017. 102 p. E-book. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>. Acesso em: 7 abr. 2021.

ROWE, E. K. *et al.* Challenges in Dengue Fever in the Elderly: Atypical Presentation and Risk of Severe Dengue and Hospita-Acquired Infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, CA, v. 8, n. 4, p. e2777, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002777>. Acesso em: 7 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: WHO, 2009. 147 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acesso em: 7 abr. 2021.

ANEXO

ORIENTAÇÕES PARA PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS DE DENGUE

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de dengue é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área. Independentemente do teste, a amostra deverá ser enviada com uma via da Ficha Epidemiológica (Notificação/Investigação, modelo Sinan On-line), devidamente preenchida, incluída no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

A seguir, estão descritos os exames laboratoriais específicos disponíveis, suas respectivas interpretações e os procedimentos para coleta, conservação, armazenamento e transporte dos espécimes biológicos.

▶ EXAMES ESPECÍFICOS

- **Isolamento viral:** é o método mais específico (padrão-ouro) e permite a identificação do sorotipo do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) responsável pela infecção. Pode ser realizado em amostras de sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) e fragmentos de vísceras. A amostra de sangue deve ser coletada na primeira semana da doença, durante o período de viremia, preferencialmente até o quinto dia do início dos sintomas. Para a identificação viral, utiliza-se a técnica de imunofluorescência, que se baseia na reação de um anticorpo marcado com um fluorocromo (anticorpos fluorescentes), com seu antígeno homólogo. A coleta de espécimes biológicos para a tentativa de isolamento viral deverá ser orientada pela vigilância epidemiológica, respeitando-se a capacidade dos laboratórios. O sucesso desse método depende da preservação da amostra clínica, sendo recomendado mantê-la sob baixas temperaturas (-70°C).
- **Deteção do genoma viral pelo método reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR):** o método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, líquido cefalorraquidiano (LCR), fragmentos de vísceras (fígado, baço, linfonodos, coração, pulmão, rim e cérebro). Esta técnica permite a detecção de ácido nucleico viral presente nas amostras biológicas, pela amplificação do c-DNA obtido a partir do RNA viral, utilizando-se iniciadores específicos dos sorotipos do DENV. As elevadas sensibilidade e especificidade, junto à detecção de quantidades mínimas de material genético em amostras de paciente, fazem do RT-PCR um método para o diagnóstico na fase inicial da infecção por DENV. Como na técnica anterior, é ideal que as amostras clínicas sejam coletadas no período de viremia e conservadas em baixas temperaturas (-70°C).
- **Deteção da proteína NS1 do vírus (antígeno):** o NS1 é um importante marcador de viremia e está presente no soro de pacientes infectados com o vírus dengue (DENV) durante a fase clínica inicial da doença. Esse teste apresenta sensibilidade variável, de acordo com o sorotipo na detecção precoce (durante os primeiros dias da febre), e a especificidade deve ser avaliada com cautela de acordo com a cocirculação de outros *Flavivirus*, encontrados tanto na infecção primária quanto na secundária. Está disponível em duas metodologias: NS1 teste rápido (imunocromatográfico) e NS1 ELISA.
- **Pesquisa de anticorpos (sorologia):** a captura de IgM por ELISA (MAC ELISA) é o método de escolha, pois detecta infecções recentes. Ele baseia-se na detecção de anticorpos

IgM para o DENV. Na maioria dos casos, somente uma amostra de soro é necessária para a confirmação diagnóstica, que deve ser coletada a partir do sexto dia de início de sintomas. No entanto, um resultado negativo em amostra de soro coletada não exclui o diagnóstico de dengue, uma vez que, em alguns casos, os níveis de IgM podem não ser detectáveis pelo teste, sendo necessária a solicitação de uma segunda amostra para esclarecimento diagnóstico. Nas primoinfecções, os níveis de anticorpos IgM são mais elevados comparados com os presentes nas infecções secundárias.

Deve-se considerar a possibilidade de reação cruzada com Zika. Nesse sentido, cumpre seguir as recomendações e as interpretações estabelecidas nos tópicos de confirmação laboratorial de dengue e Zika já citadas neste documento.

Outras técnicas também podem ser utilizadas no diagnóstico sorológico de dengue, incluindo a pesquisa de anticorpos IgG (ELISA), Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) e o teste de inibição de hemaglutinação (IH), que exigem amostras do soro pareadas (fase aguda e convalescente recente) de casos suspeitos.

- **Diagnóstico histopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica:** é realizado em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomo-patológicas podem ser encontradas no fígado, no baço, no coração, nos linfonodos, nos rins, nos pulmões e no cérebro. O diagnóstico é presuntivo. A imuno-histoquímica permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina, com emprego de micropolímeros conjugados a enzimas. É um exame confirmatório, no entanto, em áreas de cocirculação de DENV e ZIKV é necessário realizar diagnóstico diferencial para os dois agentes, em virtude da possibilidade de reação cruzada.

Orientações para coleta, conservação, armazenamento e transporte das amostras de espécimes biológicos para realização do diagnóstico laboratorial de dengue

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Sorologias (método indireto): ensaio imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG e NS-1); inibição da hema-glutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT).	Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, em que a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. 	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	Sorologias (método indireto): ensaio imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG e NS-1); inibição da hema-glutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR). Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, em que a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.

continua

continuação

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDIIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Biologia molecular (método direto): transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); sequenciamento genético.	Sangue, soro/plasma, líquido cefaloraquidiano (LCR); tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro/plasma para realizar testes moleculares. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: no caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.	Sorologias (método indireto): ensaio imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG e NS-1); inibição da hema-glutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR). Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, em que a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.
Isolamento viral (método direto): inoculação em células C6/36; inoculação em células Vero.	Soro; líquido cefalorraquidiano (LCR). Tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL de sangue total, sem anticoagulante, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar o isolamento viral. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para urina e sêmen, coletar 10 mL até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: no caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	

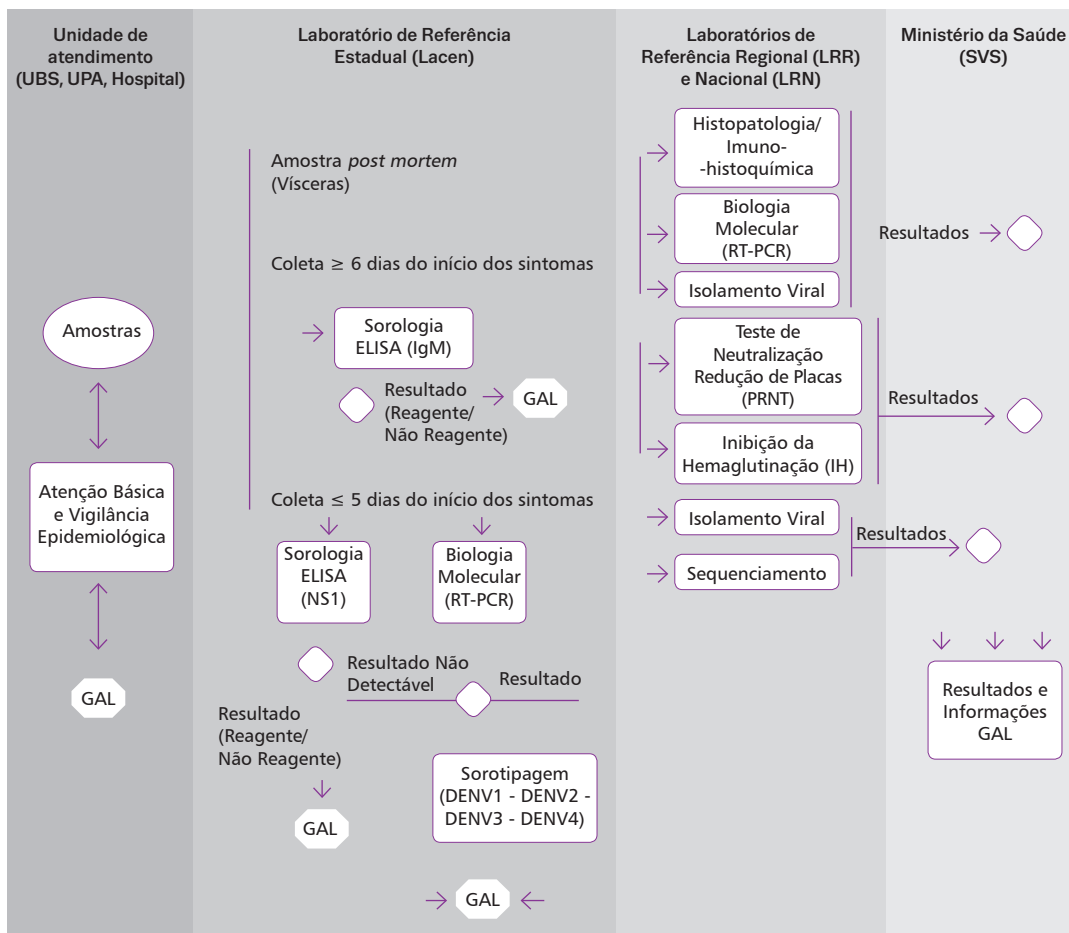
continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
Patologia: histopatologia; imuno-histoquímica.	Tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).	Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras em formalina tamponada a 10%, logo após o óbito (no máximo 48 horas).	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca, anel de vedação e volume de formalina tamponada 10 vezes o volume total das vísceras. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em temperatura ambiente. 	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) e transportar em temperatura ambiente.	<p>Sorologias (método indireto): ensaio imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG e NS-1); inibição da hemaglutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT). Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).</p> <p>Coletar cerca de 5mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta, exceto para NS-1, em que a amostra deverá ser coletada até o 6º dia após o início dos sintomas.</p> <p>Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos.</p> <p>Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C.</p> <p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.</p>

Fonte: Cgarb/SVS/MS.

ALGORITMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA AMOSTRAS SUSPEITAS DE DENGUE VÍRUS



Fonte: Cgarb/SVS/MS.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

É uma arbovirose cujo agente etiológico é transmitido pela picada de fêmeas infectadas do gênero *Aedes*. No Brasil, até o momento, o vetor envolvido na transmissão do vírus chikungunya (CHIKV) é o *Aedes aegypti* (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011).

As infecções por chikungunya possuem altas taxas de ataque. Estudos mostram que os valores podem variar de 75%-95%, indicando que um número importante de indivíduos acometidos por chikungunya apresenta manifestações clínicas.

A doença no paciente pode evoluir em três fases: febril ou aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda da doença tem duração de 5 a 14 dias. A fase pós-aguda tem um curso de até três meses. Se os sintomas persistirem por mais de três meses após o início da doença, considera-se instalada a fase crônica. Em mais de 50% dos casos, a artralgia torna-se crônica, podendo persistir por anos (BORGHERINI *et al.*, 2008).

Alguns pacientes podem apresentar casos atípicos e graves da doença, que podem evoluir para óbito com ou sem outras doenças associadas, sendo considerado óbito por chikungunya.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

► FASE AGUDA

Também conhecida como fase febril, é caracterizada principalmente por febre alta de início súbito (>38,5°C) e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente acompanhada de dorsalgia, exantema, cefaleia, mialgia e fadiga, com duração variável. Afeta todos os grupos etários e ambos os sexos. Essa fase pode durar de dias a algumas semanas (BRASIL, 2017a).

A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, e possui curta duração. No entanto, a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas, como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa (BRASIL, 2017a).

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda, podendo estar acompanhada de edemas. Normalmente, essa dor é poliarticular, bilateral e simétrica, embora possa haver assimetria principalmente em relação à sua intensidade. Acomete grandes e pequenas articulações e abrange, com maior frequência, as regiões mais distais. Pode haver edema, e este, quando presente, normalmente está associado à tenossinovite. Na fase aguda da poliartralgia, tem se observado dor ligamentar. A mialgia, quando presente, geralmente é de intensidade leve a moderada. A rigidez articular matinal é uma queixa frequente, assim como limitação para realizar atividades cotidianas, tais como higiene pessoal e tarefas domésticas (BRASIL, 2017c).

Em geral, o exantema é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e surge do segundo ao quinto dia após o início da febre. Afeta principalmente o tronco e as extremidades

(incluindo palmas das mãos e plantas dos pés), podendo atingir a face. O prurido pode estar presente e ser generalizado ou apenas localizado na região palmoplantar. Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nessa fase: dermatite esfoliativa, lesões vesiculobolhosas (principalmente nas crianças), hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais (BRASIL, 2017a).

Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda de chikungunya são dor retro-ocular, calafrios, conjuntivite não purulenta, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Pode haver linfadenomegalias associadas (BRASIL, 2017a).

Na fase aguda, tem sido observada, em frequência considerável, a descompensação de comorbidades. Estudos realizados durante epidemia no Caribe demonstraram que 37% dos idosos podem não apresentar febre. Essa informação pode ser importante, particularmente nesse grupo, que tem um risco maior de evoluir com gravidade.

► FASE PÓS-AGUDA

Nessa fase normalmente a febre desaparece, mas existem relatos de recorrência. Pode haver melhora da artralgia (com ou sem recorrências) persistência ou agravamento desta, incluindo poliartrite distal, e tenossinovite hipertrófica pós-aguda nas mãos (mais frequentemente nas falanges e nos punhos) e nos tornozelos. Síndrome do túnel do carpo pode ocorrer como consequência da tenossinovite hipertrófica, sendo muito frequente nas fases pós-aguda e crônica. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Podemos ainda encontrar astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga, alopecia e sintomas depressivos. Caso os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença, estará instalada a fase crônica.

► FASE CRÔNICA

Caracterizada pela persistência ou recorrência dos sinais e dos sintomas, principalmente dor articular, musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nessa fase. A prevalência da fase crônica é bastante variável, podendo atingir mais de 50% pacientes. Os principais fatores de risco para a cronificação descritos até esse momento são: idade acima de 45 anos, artropatia preexistente e maior intensidade do quadro na fase aguda.

O acometimento articular se dá, frequentemente, nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizando-se por dor com ou sem edema, limitação de movimento e rigidez articular matinal, podendo levar à deformidade ao longo dos anos. O acometimento é poliarticular e simétrico, embora possa ser assimétrico e monoarticular. Também há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Ocasionalmente, articulações incomuns, como temporo mandibulares e esterno claviculares, são afetadas. Com frequência razoável, são observadas manifestações decorrentes da síndrome do túnel do carpo, tais como dormência e formigamento das áreas inervadas pelo nervo mediano, além de fascite plantar. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva, semelhante à artrite psoriática ou reumatoide. Outras manifestações descritas são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. Alguns descrevem o tempo de duração dessa

fase por mais de seis anos, sendo que, no Brasil, existem pacientes em acompanhamento por chikungunya crônica há mais de quatro anos (BRASIL, 2017a).

► FORMAS ATÍPICAS E GRAVES DE CHIKUNGUNYA

Em áreas com circulação de CHIKV, podem ocorrer casos da doença com manifestações atípicas, caracterizadas pelo surgimento de manifestações clínicas menos frequentes (Quadro 1) (BRASIL, 2014b; GODAERT *et al.*, 2017a). Um caso atípico é considerado grave quando requer hospitalização (RAJAPAKSE; RODRIGO; RAJAPAKSE, 2010).

QUADRO 1 – Manifestações de formas atípicas de chikungunya

SISTEMA/ÓRGÃO	MANIFESTAÇÕES
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, parestias, paralisias e neuropatias
Olhos	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; Rajapakse, 2010.

As formas graves da infecção pelo CHIKV acometem, com maior frequência, pacientes com doenças associadas (diabetes, hipertensão arterial sistêmica, asma, cardiopatia, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia), crianças menores de 2 anos, pacientes com idade acima de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos. Para mais informações, consultar: *Chikungunya: manejo clínico* (BRASIL, 2017c).

As manifestações atípicas e as doenças associadas listadas anteriormente estão relacionadas ao maior risco de evolução para o óbito. Todo paciente que apresentar sinais clínicos e/ou laboratoriais que indiquem a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva ou risco de morte deve ser considerado como forma grave da doença. Durante epidemias, um cuidado especial deve ser tomado na investigação de possíveis quadros graves de chikungunya, que podem dar entrada em hospitais, sem suspeita anterior de chikungunya. Essa situação pode levar ao manejo inadequado do paciente e o quadro evoluir para o óbito.

► IDOSOS

Ressalta-se que os idosos são grupos de risco na presença ou ausência de doenças associadas (GODAERT *et al.*, 2017a). Exames realizados em Ilhas do Caribe apontam que 16% dos casos confirmados de chikungunya que procuraram assistência não apresentaram febre, 32% não apresentaram dor articular, 20% apresentaram formas graves e 30% apresentaram formas atípicas.

Sendo assim, os critérios de definição de caso suspeito devem ser flexibilizados para esse grupo etário, com o objetivo de não se perder a oportunidade de diagnóstico e de tratamento. Destaca-se a importância para os casos de idosos com dificuldades de autonomia e acesso ao serviço de saúde (risco social) (GODAERT *et al.*, 2017b).

▶ GESTANTES

Em relação às gestantes, a infecção pelo CHIKV não modifica o curso da gravidez. Não há evidências de efeitos teratogênicos, embora haja raros relatos de abortamento espontâneo. Mães acometidas por chikungunya no período perinatal podem transmitir o vírus aos recém-nascidos no momento do parto. Ao que tudo indica, a cesariana não altera o risco da transmissão e o vírus não é transmitido pelo aleitamento materno (FRITEL *et al.*, 2010).

Para os neonatos de mães infectadas próximo ao parto, há o risco de transmissão vertical de aproximadamente 50% (BRASIL, 2017b). O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sintomas a partir do 4º dia (3 a 7 dias), incluindo presença de febre, síndrome algica, recusa da mamada, exantemas, descamação, lesões vesiculobolhosas e edema de extremidades. As formas graves são mais frequentes nos recém-nascidos, como surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos são mais frequentes nessa faixa etária e incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias. As infecções perinatais podem levar a sequelas neurológicas, com retardo do desenvolvimento neuropsicomotor ou óbito.

Em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos apresentados durante a infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV), o diagnóstico específico é importante para fins de vigilância.

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) pode ser realizado por métodos diretos ou indiretos: (BRASIL, 2014a).

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células e camundongos recém-nascidos).
- Pesquisa de genoma do vírus da chikungunya por reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR).

Métodos indiretos

- Pesquisa de anticorpos IgM/IgG por testes sorológicos (ensaio imunoenzimático – ELISA).

- Demonstração de soroconversão nos títulos de anticorpos (não reagente → reagente por ELISA e IH) ou por alteração de ≥ 4 vezes no PRNT entre as amostras nas fases aguda (a partir do 5º dia) e convalescente (após 15 dias da primeira coleta).
- Inibição da hemaglutinação (IH).
- Patologia: estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica (IHQ).

Para realização dessas técnicas, a coleta de material do indivíduo que atenda à definição de caso suspeito deverá ocorrer de forma adequada e nos períodos preconizados (Anexo).

O diagnóstico laboratorial específico na fase crônica da infecção pelo CHIKV é feito por meio da sorologia. É importante o diagnóstico diferencial com outras doenças que têm acometimento articular, razão pela qual se deve investigar marcadores de atividade inflamatória e imunológica.

Exames inespecíficos

As alterações laboratoriais da chikungunya, durante a fase aguda, são inespecíficas. Leucopenia com linfopenia menor que 1.000 cels/mm^3 é a observação mais frequente. A trombocitopenia inferior a $100.000 \text{ cels/mm}^3$ pode ocorrer, sendo menos frequente que na dengue. A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa encontram-se geralmente elevadas, podendo permanecer assim por algumas semanas. Outras alterações podem ser detectadas, como elevação discreta das enzimas hepáticas, da creatinina e da creatinofosfoquinase (CPK).

Considerando-se a necessidade de prescrição de corticoides e anti-inflamatórios não esteroides (Aine) na fase pós-aguda, os seguintes exames devem ser solicitados: ureia, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), eletrólitos, glicemia de jejum e hemograma.

Na fase crônica é importante avaliar o paciente antes da introdução do metotrexato e da hidroxicloroquina para os casos de artrite. Isso porque é importante afastar a tuberculose ativa e as hepatites virais (metotrexato) e as retinopatias (hidroxicloroquina). Por essa razão, os seguintes exames (entre outros) são necessários: HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, PPD, raio-X de tórax, fundoscopia ocular. É importante ressaltar que o manejo desses casos mais complexos deve ser realizado por médico capacitado.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE CHIKUNGUNYA

► DEFINIÇÕES DE CASO

Caso suspeito de chikungunya

Paciente com febre de início súbito maior que $38,5^\circ\text{C}$ e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, residente em (ou que tenha visitado) áreas com transmissão até duas semanas antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com caso importado confirmado (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011; REPÚBLICA DOMINICANA, 2014).

Caso confirmado

Caso confirmado por critério laboratorial

É todo caso suspeito de chikungunya confirmado laboratorialmente por: isolamento viral positivo, detecção de RNA viral por RT-PCR, detecção de IgM em uma única amostra de soro durante a fase aguda (a partir do sexto dia) ou convalescente (15 dias após o início dos sintomas), demonstração de soroconversão entre as amostras na fase aguda (primeira amostra) e convalescente (segunda amostra) ou detecção de IgG em amostras coletadas de pacientes na fase crônica da doença, com clínica sugestiva (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011).

Os casos de chikungunya que evoluem para óbito também podem ser confirmados por estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica (IHQ), mediante coleta imediata de fragmentos/tecidos de vísceras (no máximo 48 horas após o óbito).

Em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas e da cocirculação de dengue, Zika e chikungunya, a exemplo do que já foi discutido neste documento sobre a confirmação laboratorial de dengue, recomenda-se, em caso de suspeita principal de chikungunya, iniciar a testagem para essa doença por meio de provas diretas, e, se estas forem negativas, testar para dengue e posteriormente para Zika. Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso existente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente.

Em áreas sabidamente conhecidas de cocirculação de DENV, ZIKV e CHIKV, recomenda-se a investigação por métodos diretos, sempre que possível, para detecção de eventual coinfeção desses vírus.

Em testes sorológicos para chikungunya podem ocorrer reações cruzadas com outros membros do complexo antigênico SemlikiForest (SFV), entre eles o vírus Mayaro (MAYV), um arbovírus de circulação silvestre que infecta humanos. Desse modo, em regiões onde esses vírus circulam poderá ser necessário realização de testes adicionais para confirmar a infecção. Quando o resultado sorológico for inconclusivo (reação cruzada entre CHIKV e MAYV), o PRNT pode ser utilizado para casos graves, casos atípicos e casos que evoluem para óbitos, após avaliação dos laboratórios em conjunto com a vigilância epidemiológica.

As interpretações possíveis para os resultados laboratoriais de pesquisa de anticorpos IgM/IgG são listadas a seguir:

- Sorologia IgM reagente para chikungunya: confirma infecção recente por chikungunya e encerra investigação laboratorial.
- Sorologia IgM não reagente para chikungunya: descarta infecção recente por chikungunya e direciona o diagnóstico para confirmação de infecção recente por dengue e Zika (IgM).
- Sorologia IgM não reagente para dengue, não reagente para Zika e não reagente para chikungunya (fase aguda): descarta infecção recente por dengue e por Zika e direciona o diagnóstico para confirmação de infecção por chikungunya (IgM) em uma segunda amostra.
 - ▶ sorologia IgM reagente para chikungunya na segunda amostra: confirma infecção recente por chikungunya e encerra investigação laboratorial;
 - ▶ sorologia IgM não reagente para chikungunya na segunda amostra: descarta a infecção por CHIKV.
- Sorologia IgG reagente para chikungunya: indica exposição prévia com CHIKV.

- Se os sintomas persistirem por mais de 60 dias, uma nova amostra para sorologia IgG pode ser requisitada a critério médico e, se reagente, confirma-se infecção tardia por CHIKV; se não reagente, descarta-se infecção tardia por CHIKV.

Para fins de encerramento no Sinan, considerar:

- Nos idosos, recém-nascidos, gestantes, manifestações atípicas, casos graves e óbitos, a confirmação laboratorial específica é fortemente recomendada, de forma a se priorizar esse grupo.
- Durante surtos, orienta-se que a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada considerando-se as famílias dos *Alphavirus* (chikungunya) e *Flavivirus* (dengue/Zika). Essa atividade auxilia a vigilância na distinção das doenças, pois a análise dos dados do Sinan isoladamente poderá ser insuficiente para determinar qual a doença de maior ocorrência no local. Adicionalmente, auxiliará no encerramento por critério clínico-epidemiológico.
- Ressalta-se que pode haver reação sorológica cruzada entre diferentes *Alphavirus*. Portanto, pacientes que estiveram em áreas de transmissão do vírus Mayaro (MAYV) devem ter seus resultados interpretados com cuidado.
- Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos de chikungunya podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto recém-nascidos, gestantes, manifestações atípicas, casos graves e óbitos, que devem ocorrer preferencialmente por critério laboratorial.

Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou em casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados.

Caso descartado

Todo caso suspeito de chikungunya que possua um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial não reagente/negativo, desde que se comprove que as amostras tenham sido coletadas oportunamente e transportadas adequadamente, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.
- Diagnóstico laboratorial não reagente/negativo para chikungunya e positivo para outra doença.
- Caso suspeito sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica sejam compatíveis com outras doenças.

Diagnóstico diferencial

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 conduta medicamentosa específica imediata, como artrite séptica. Na epidemiologia atual, o principal diagnóstico diferencial, durante a fase aguda, é com dengue. Outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial são listadas a seguir (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

- **Dengue:** febre alta, náuseas, vômitos, exantema, mialgia e cefaleia intensas, dor retrorbital, petéquias e leve artralgia.
- **Malária:** história de exposição em áreas de transmissão, periodicidade da febre, paroxismos, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepatomegalia ou esplenomegalia.
- **Leptospirose:** mialgia intensa em panturrilhas, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. Considerar história de exposição a águas contaminadas.
- **Febre reumática:** poliartrite migratória de grandes articulações, história de infecção de garganta. Considerar os critérios de Jones para a febre reumática e evidência de infecção prévia pelo estreptococo (cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos para detecção de antígenos estreptocócicos ou títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos).
- **Artrite séptica:** leucocitose, derrame articular, acometimento de grandes articulações e história de trauma.
- **Zika:** febre baixa ou ausente, exantema frequentemente pruriginoso, cefaleia, artralgia em extremidades distais, mialgia e conjuntivite não purulenta.
- **Mayaro:** o vírus Mayaro pertence ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*, assim como o vírus chikungunya. As manifestações clínicas das duas enfermidades são muito semelhantes, embora aquelas produzidas pelo CHIKV habitualmente sejam bem mais intensas. Quadros clínicos prolongados, com meses de duração, também podem ser causados pelo Mayaro. A transmissão desse vírus, diferentemente do chikungunya, envolve mosquitos silvestres, principalmente os do gênero *Haemagogus*.
- **Oropouche:** febre, exantema, comprometimento articular recorrente, inclusive com edema. O vetor transmissor do vírus é o mosquito da espécie *Culicoides paraensis*, conhecido como borrachudo, maruim ou pólvora.
- **Sífilis:** pode ser visto quadro febril, manifestações cutâneas com acometimento palmoplantar, alopecia, poliartralgia e úlceras orais.
- **Doenças autoimunes:** lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, entre outras, podem também cursar com febre e dores articulares.

TRATAMENTO DE CHIKUNGUNYA

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para chikungunya (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2011). A terapia utilizada é analgesia e suporte. É necessário estimular a hidratação oral dos pacientes. A escolha das drogas deve ser feita após avaliação do paciente, com aplicação de escalas de dor apropriadas para cada faixa etária e respectiva fase da doença.

Os anti-inflamatórios não esteroides e os corticosteroides não devem ser utilizados na fase aguda da doença. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado na fase aguda, pelo risco de síndrome de Reye e de sangramento.

É necessário estar atento à avaliação hemodinâmica para a instituição de terapia de reposição de volumes e do tratamento de complicações. Igualmente importante é avaliar a existência de

disfunção renal, sinais e sintomas neurológicos, insuficiência hepática, acometimento cardíaco, hemoconcentração e plaquetopenia.

Recomenda-se tratamento não farmacológico, concomitante ao tratamento farmacológico, por meio de fisioterapia e/ou de exercícios de intensidade leve ou moderada e de crioterapia.

Atenção especial deve ser dada aos casos em que as doenças associadas estejam presentes. A doença de base pode descompensar e contribuir para a ocorrência de óbitos.

É importante o acompanhamento diário das gestantes com suspeita de chikungunya (fase aguda), pelo risco de sofrimento fetal. Todos os recém-nascidos cujas mães tiveram sintomas iniciados em até sete dias antes do parto devem ser mantidos internados para observação, pelo período de até sete dias, acompanhados da mãe.

Para mais informações sobre o manejo do paciente, consultar *Chikungunya: manejo clínico* (BRASIL, 2017c).

Desde a emergência do chikungunya no Brasil, tem sido descrita a ocorrência de casos graves e óbitos por esse arbovírus. No entanto, em algumas situações a vigilância epidemiológica tem tido dificuldades de identificar e diagnosticar cada um desses casos. O reconhecimento individual é importante para o melhor conhecimento da doença e para se evitarem óbitos. Sendo assim, é fundamental que as equipes de vigilância em saúde criem estratégias a fim de sensibilizar a rede de assistência para investigar os óbitos potencialmente associados ao chikungunya, tendo em mente que se trata de uma doença ainda pouco conhecida da maior parte dos profissionais e, portanto, pode haver dificuldades no reconhecimento das formas graves. Essas estratégias podem incluir busca ativa de pacientes graves em unidades de terapia intensiva e serviço de verificação de óbitos (SVO), com quadros compatíveis com chikungunya. Deve-se ter em mente que uma parcela significativa dos pacientes idosos, com maior risco de óbito, pode não apresentar dores articulares ou febre, dificultando ainda mais o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

BORGHERINI, G. *et al.* Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on Reunion Island. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, IL, v. 47, n. 4, p. 469-475, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/590003>. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.682, de 30 de julho de 2017**. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil e desativa o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COES). Brasília, DF: MS, 2017a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt1682_06_07_2017.html. Acesso em: 27 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde**

Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância; relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MS, 2017b. 158 p. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya:** manejo clínico. Brasília, DF: MS, 2017c. 65 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de Contingência Nacional para a Febre de Chikungunya.** Brasília, DF: MS, 2014a. 48 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_contingencia_nacional_febre_chikungunya.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

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 DF: MS, 2014b. 100 p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

FRITEL, X. *et al.* Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, GA, v. 16, n. 3, p. 418-425, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322036/>. Acesso em: 7 abr. 2021.

GODAERT, L. *et al.* Atypical Clinical presentations of acute phase Chikungunya virus infection in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, NY, v. 65, n. 11, p. 2510-2515, 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jgs.15004>. Acesso em: 7 abr. 2021.

GODAERT, L. *et al.* Screening for Chikungunya virus infection in aged people: development and internal validation of a new score. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 8, p. e0181472, 2017b. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181472>. Acesso em: 7 abr. 2021.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Preparación y respuesta ante la eventual introducción Del virus chikungunya en las Américas.** Washington, DC: PAHO, 2011. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/dmdocuments/Preparacion-respuesta-introduccion-virus-chikungunya-Américas-2011.pdf?ua=1>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease.** Washington, DC: PAHO, 2017. 102 p. E-book. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>. Acesso em: 7 abr. 2021.

RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine Hygiene**, Oxford, v. 104, n. 2, p. 89-96, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2009.07.031>. Acesso em: 7 abr. 2021.

REPÚBLICA DOMINICANA. Ministerio de Salud Pública. **Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV).** Santo Domingo: Ministerio de Salud Pública, 2014. 56 p. Disponível em: https://www1.paho.org/dor/images/stories/archivos/chikungunya/guia_chikv2.pdf?ua=1. Acesso em: 7 abr. 2021.

ANEXO

ORIENTAÇÕES PARA PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS DE CHIKUNGUNYA

O diagnóstico laboratorial específico dos pacientes com suspeita de chikungunya é indicado de acordo com a situação epidemiológica de cada área. Independentemente do teste, a amostra deverá ser enviada com uma via da Ficha Epidemiológica (Notificação/Investigação, modelo Sinan), devidamente preenchida, incluída no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

A seguir, estão descritos os exames laboratoriais específicos disponíveis, suas respectivas interpretações e os procedimentos para coleta, conservação, armazenamento e transporte dos espécimes biológicos.

▶ EXAMES ESPECÍFICOS

- **Isolamento viral:** a tentativa de isolamento do vírus pode ser realizada em amostras na fase aguda (até o quinto dia de início de sintomas) de soro, sangue total e líquido cefalorraquidiano (LCR) (em casos de meningoencefalite). O isolamento de CHIKV deve ser confirmado por imunofluorescência indireta (IFI), utilizando antissoro CHIKV específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão de cérebro de camundongos recém-nascidos.
- **Detecção do genoma viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR):** assim como no isolamento do vírus, a amostra utilizada é de sangue total, soro, LCR ou fragmentos de vísceras, e deve obedecer aos mesmos cuidados com a coleta, o armazenamento e o transporte recomendados para o isolamento viral.
- **Pesquisa de anticorpos (sorologia):** para o diagnóstico sorológico, o soro obtido a partir de sangue total será processado por meio da técnica ensaio imunoenzimático (ELISA). Não se deve congelar o sangue total, pois a hemólise pode interferir no resultado do teste de sorologia. As amostras devem ser coletadas em duas fases diferentes: aguda (a partir do sexto dia do início dos sintomas) e convalescente (após 15 dias da 1ª coleta). Deve-se coletar cerca de 5 mL em crianças e 10 ml em adultos de sangue sem anticoagulante, com seringa estéril descartável ou em tubo a vácuo com gel separador, realizando-se posteriormente a separação do soro sanguíneo; acondicionar o soro obtido em tubos estéreis de plástico resistente, com tampa de rosca.

Para armazenamento e conservação da amostra, utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, a data da coleta, o número de protocolo em ordem numérica e o nome da unidade de saúde e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C.

Orientações para coleta, armazenamento, conservação e transporte das amostras de espécimes biológicos para o diagnóstico laboratorial de chikungunya

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE
<p>Sorologias (método indireto): ensaio imunoenzimático – ELISA (IgM/IgG); inibição da hemaglutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT).</p>	Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. 	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.
<p>Biologia molecular (método direto): transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); sequenciamento genético.</p>	Sangue, soro/plasma; LCR; tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL de soro/plasma para realizar testes moleculares. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: no caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.

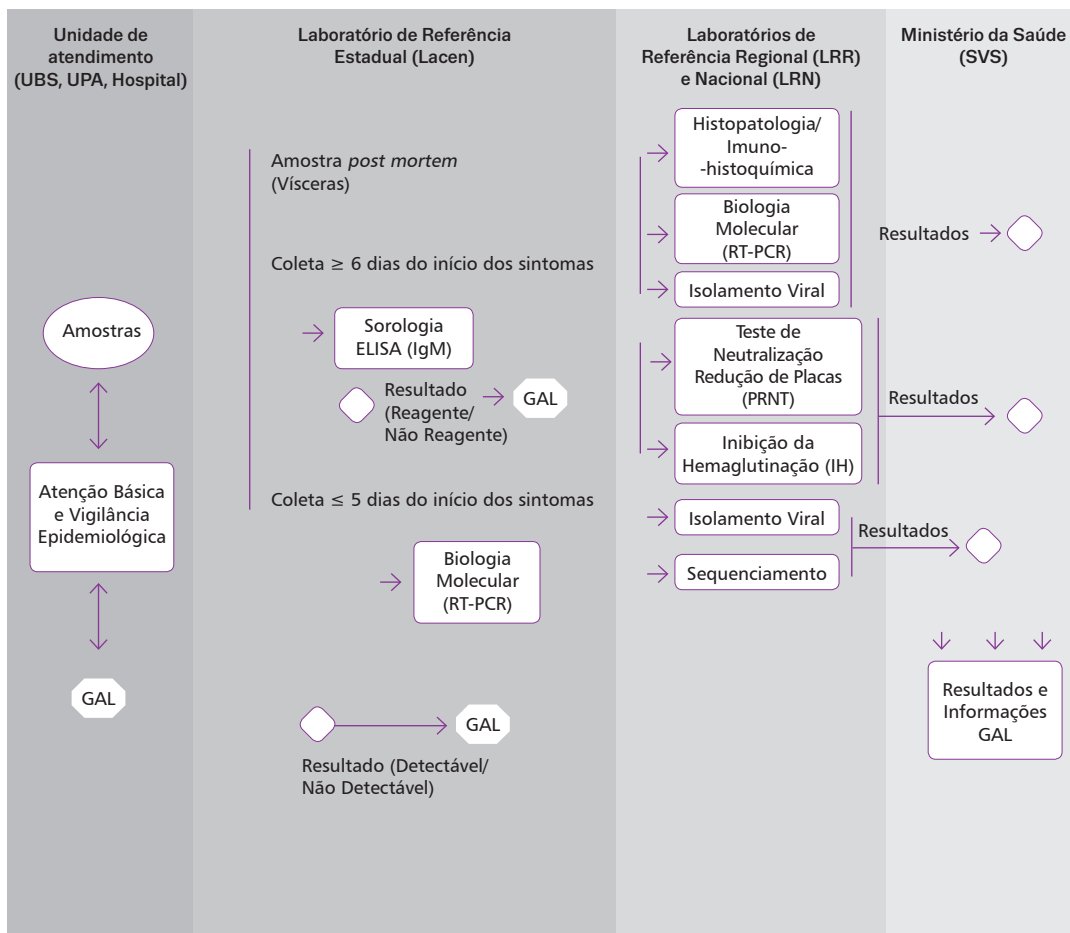
continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE
<p>Isolamento viral (método direto): inoculação em células C6/36; Inoculação em células Vero; inoculação em camundongos recém-nascidos.</p>	<p>Sangue, soro, LCR; tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a coleta realizada até o 5o dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realização de isolamento viral. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para urina, coletar 10 mL até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos logo após o óbito (no máximo 48 horas). 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: No caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.</p>
<p>Patologia: histopatologia; imuno-histoquímica.</p>	<p>Tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).</p>	<p>Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras, em formalina tamponada a 10%, logo após o óbito (no máximo 48 horas).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca, anel de vedação e volume de formalina tamponada 10 vezes o volume total das vísceras. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em temperatura ambiente. 	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) e transportar em temperatura ambiente.</p>

Fonte: Cgarb/SVS/MS.

▶ ALGORITMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA AMOSTRAS SUSPEITAS DE CHIKUNGUNYA VÍRUS



Fonte: Cgarb/SVS/MS.

Os períodos específicos de coleta para cada tipo de exame seguem a lógica da resposta imune já identificada nos seres humanos. Podem-se, então, estimar resultados de acordo com a data da coleta e o teste realizado.

Resultados esperados das amostras testadas em vários intervalos de tempo após infecção

DIAS APÓS O INÍCIO DA DOENÇA	TESTE DE VÍRUS	TESTE DE ANTICORPOS
1-3	RT-PCR = Positivo Isolamento = Positivo	IgM= Negativo PRNT = Negativo
4-8	RT-PCR = Positivo Isolamento = Negativo	IgM= Positivo PRNT = Negativo
>8	RT-PCR = Negativo Isolamento = Negativo	IgM= Positivo PRNT = Positivo

Fonte: Adaptado de Opas, 2011.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

É uma arbovirose causada pelo vírus Zika (ZIKV), agente etiológico transmitido por fêmeas dos mosquitos do gênero *Aedes*. No Brasil, o vetor comprovado até o momento é o mosquito *Aedes aegypti*. As formas de transmissão do vírus documentadas, além da vetorial, são: sexual, pós-transfusional e vertical (transplacentária). A enfermidade aguda caracteriza-se, mais frequentemente, por manifestações clínicas brandas e autolimitadas. Por isso, muitas vezes, o sintoma que ocasiona a busca pelo serviço de saúde é o exantema pruriginoso (MUSSO; GLUBER, 2016).

Por outro lado, o vírus mostrou-se potencialmente teratogênico, estando associado a casos graves de malformações congênitas. Em outubro de 2015, um aumento atípico no número de casos de microcefalia entre recém-nascidos foi relatado no Brasil, sobretudo na Região Nordeste (SHUAIB *et al.* 2016). Posteriormente, estudos e investigações confirmaram a associação da microcefalia com o vírus Zika (NUNES *et al.*, 2016). Diante desse cenário, em novembro de 2015, o Ministério da Saúde declarou **Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (Espin)** (BRASIL, 2015), e, em fevereiro de 2016, a OMS declarou **Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (Espii)** (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016). A Espin por Zika foi considerada encerrada em julho de 2017, por meio da Portaria GM n.º 1.682, de 30 de julho de 2017 (BRASIL, 2017a).

Para mais informações acerca da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, consultar *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública* (BRASIL, 2017b).

O ZIKV, à semelhança de outros *Flavivirus*, também é neurotrópico. Desde as primeiras investigações da microcefalia e de estudos subsequentes, no Brasil e em outros lugares, está claro que o ZIKV é uma causa de uma série de distúrbios neurológicos, incluindo a síndrome de Guillain-Barré (SGB) e anormalidades em fetos e recém-nascidos, incluindo as malformações congênitas, em que se destaca a microcefalia (MUSSO; GLUBER, 2016).

No Brasil, a disseminação do ZIKV tem sido associada a um aumento da incidência de manifestações neurológicas graves como a SGB. Em um dos estudos realizados no País, constatou-se que o número de pacientes internados pela síndrome teve um importante aumento na Região Nordeste em 2015 e 2016 – e em outras áreas do Brasil também em 2016 –, em comparação ao período de 2010 a 2014, quando não ocorriam epidemias de Zika (NUNES *et al.*, 2016; FAUCI *et al.*, 2016). Esse cenário levou o Ministério da Saúde a implantar, em dezembro de 2015, a Vigilância dos Casos das Manifestações Neurológicas com Histórico de Infecção Viral Prévia. Em 2017, o Ministério da Saúde, com o objetivo de aprimorar essa vigilância, passou a realizar a Vigilância das Arboviroses Neuroinvasivas. Para mais informações a respeito do tema, acessar o *Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus* (BRASIL, 2017c).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção pelo vírus Zika pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, pode apresentar quadro clínico variável, desde manifestações brandas e autolimitadas até complicações neurológicas e malformações congênitas (KAZMI *et al.*, 2020).

Estudos recentes indicam que mais de 50% dos pacientes infectados por Zika tornam-se sintomáticos. O período de incubação da doença varia de dois a sete dias. Na maioria das vezes, a doença é autolimitada, durando aproximadamente de quatro a sete dias, podendo estar acompanhada comumente das seguintes manifestações: febre baixa ($\leq 38,5^{\circ}\text{C}$) ou ausente, exantema (geralmente pruriginoso e maculopapular craniocaudal) de início precoce, conjuntivite não purulenta, artralgia, edema periarticular, cefaleia, linfonodomegalia, astenia e mialgia (SHUAIB *et al.*, 2016).

O prurido em indivíduos sintomáticos é relevante, podendo afetar suas atividades cotidianas e o sono. A artralgia, que geralmente surge em forma de poliartralgia, é menos intensa quando comparada à que ocorre em indivíduos acometidos por chikungunya. Embora não se tenha, até o momento, observado a cronicidade dessa condição, os sintomas articulares em alguns casos podem se estender por até 30 dias de seu início, com um padrão recidivante (SHUAIB *et al.*, 2016).

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Essa forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou malformações congênitas (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018).

Deve-se ficar atento para o aparecimento de quadros neurológicos, tais como a SGB, encefalites, mielites e neurite óptica, entre outros.

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células e camundongos recém-nascidos).
- Pesquisa de genoma do vírus Zika por transcrição reversa seguida por reação em cadeia da polimerase (RT-PCR).

Métodos indiretos

- Pesquisa de anticorpos IgM/IgG por testes sorológicos (ensaio imunoenzimático – ELISA).
- Teste de neutralização por redução de placas (PRNT).
- Inibição da hemaglutinação (IH).
- Patologia: estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imunohistoquímica (IHQ).

As informações sobre a coleta e o acondicionamento adequado das amostras estão descritas no Anexo A.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE ZIKA

► DEFINIÇÃO DE CASO

Caso suspeito de Zika

Pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de um dos seguintes sinais e sintomas:

- Febre.
- Hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta.
- Artralgia/poliartralgia.
- Edemaperiarticular.

Caso Confirmado

Caso confirmado por critério laboratorial

É aquele que atende à definição de caso suspeito de Zika e que foi confirmado por um ou mais dos seguintes testes laboratoriais e seus respectivos resultados:

1. Isolamento viral.
2. Detecção de RNA viral por RT-PCR.
3. Sorologia IgM.

Em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de a suspeita inicial ser Zika, que a testagem seja iniciada por métodos diretos em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas. Amostras de urina podem ser utilizadas para confirmar a infecção viral até o 15º dia do início dos sintomas. Assim, esgotando-se as possibilidades de positividade por meio dos métodos diretos, uma nova amostra deve ser coletada a partir do sexto dia do início de sintomas, para realização de sorologia IgM. As amostras não reagentes e/ou negativas aos métodos empregados deverão ser testadas inicialmente para dengue e, posteriormente, para chikungunya.

Em um cenário de cocirculação de DENV, ZIKV e CHIKV, que pode ser realidade em um grande número de municípios no Brasil, se faz necessária, sempre que possível, a investigação por métodos diretos para detecção desses vírus. Em relação ao diagnóstico sorológico, existe a possibilidade de reação cruzada por meio da sorologia IgM entre o ZIKV e o DENV. Dessa forma, recomenda-se que as amostras sejam testadas em paralelo para as duas doenças, também com o objetivo de reduzir o número de falso-positivos. As amostras negativas para Zika e dengue deverão ser testadas posteriormente para chikungunya.

Para fins de vigilância, deve-se considerar a definição de caso existente, os sinais e os sintomas clínicos da doença e o histórico do paciente. As interpretações possíveis dos resultados de pesquisa de anticorpos IgM são listadas a seguir:

1. Os casos com sorologia IgM reagente para Zika e reagente para dengue podem ser interpretados como: infecção recente por dengue e/ou Zika, reação cruzada ou coinfeção. Para o laboratório, esse caso é inconclusivo.

2. Nos casos com sorologia IgM não reagente para Zika e não reagente para dengue, recomenda-se testagem para chikungunya. Caso o resultado seja reagente, confirma infecção recente por chikungunya.
3. Nos casos com sorologia IgM não reagente para Zika, dengue e chikungunya, descarta-se infecção recente por esses arbovírus e se encerra a investigação.

Para fins de encerramento no Sinan, os seguintes aspectos devem ser considerados pela equipe técnica de vigilância epidemiológica:

- Os casos que apresentarem resultado laboratorial sorológico ELISA IgM reagente para dengue e Zika devem ser exaustivamente investigados, antes de serem encerrados no Sinan. Para tanto, devem ser consideradas as diferenças clínicas entre as duas doenças (Quadro 1), a história clínica do indivíduo, assim como a situação epidemiológica local. Essa orientação auxiliará tanto no encerramento dos casos por critério laboratorial como no encerramento por critério clínico-epidemiológico. Do ponto de vista laboratorial, outra opção é o PRNT, indicado apenas quando um diagnóstico específico for considerado essencial.
- São prioritários para confirmação laboratorial específica: os primeiros casos de Zika em uma área; os casos de manifestações neurológicas; óbitos; idosos; gestantes; recém-nascidos e crianças (primeira infância). Orienta-se dessa forma, a fim de que esses casos não tenham apenas resultado laboratorial inespecífico, para não se dificultar o posterior encerramento de casos pela vigilância epidemiológica.
- Durante surtos/epidemias, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada. Essa atividade auxilia a análise epidemiológica e a avaliação da rotina de notificação.
- Os casos de Zika agudo notificados que não puderam ser investigados serão considerados casos prováveis de Zika, em razão da suspeita clínica inicial e da situação epidemiológica.
- É importante lembrar que infecção recente por outros *Flavivirus* ou vacina recente de febre amarela podem resultar em sorologia IgM falso-positivo para Zika.

Após a confirmação laboratorial dos primeiros casos de uma área, os demais casos agudos de Zika podem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto gestantes, crianças, pacientes com manifestações neurológicas, idosos e óbitos, que devem ocorrer preferencialmente por critério laboratorial.

Caso confirmado por critério clínico-epidemiológico

Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica ou em casos com resultados laboratoriais inconclusivos, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição espacial dos casos confirmados.

Em situações que merecem mais atenção, como gestantes, idosos, casos graves e óbitos, deve ser feito um esforço para que a investigação prossiga, caso a primeira sorologia seja não reagente ou o resultado seja inconclusivo. Dessa forma, indica-se a realização da segunda sorologia e, para

os resultados inconclusivos, a realização do PRNT, uma vez que o diagnóstico específico deve ser considerado a partir da avaliação dos laboratórios em conjunto com a vigilância epidemiológica.

Caso descartado

É todo caso suspeito de Zika que possui um ou mais dos seguintes critérios:

- Diagnóstico laboratorial negativo para Zika e positivo para outra enfermidade.
- Caso suspeito com exame laboratorial negativo (RT-PCR) ou sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças.

Todo caso suspeito, principalmente gestantes, idosos, casos graves e óbitos, deve ser descartado a partir do resultado de duas sorologias não reagentes ou PRNT.

▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os possíveis diagnósticos diferenciais para Zika são (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017):

- **Dengue:** febre maior que 38°C, mialgia mais intensa, astenia mais acentuada, podendo complicar com hemorragias e alterações hemodinâmicas, incluindo choque. Não costuma causar conjuntivite. Alterações laboratoriais expressivas, com hemoconcentração, plaquetopenia e alteração das enzimas hepáticas.
- **Chikungunya:** febre maior que 38°C, assim como se observa na dengue, sendo o maior diferencial a intensidade da poliartralgia/poliartrite de início súbito e debilitante, podendo estar associada a edema articular/periarticular desde o início do quadro. Exantema pruriginoso pode estar presente, com duração habitualmente menor do que na Zika. Pode cursar com conjuntivite leve.
- **Eritema infeccioso (parvovírus B19):** pode causar artrite ou artralgia aguda e simétrica, mais frequentemente nas pequenas articulações das mãos e dos pés, nos pulsos e nos joelhos. Frequentemente observa-se exantema.
- **Rubéola:** costuma causar febre baixa e coriza. Presença de exantema inicialmente na face, antes de se disseminar para o tronco. Pode haver artrite e linfadenopatia.
- **Sarampo:** presença de febre, tosse, dor de garganta, coriza, conjuntivite e linfadenite. Manchas de Koplik precedem o exantema generalizado.
- **Riquetsioses:** caracterizam-se pela ocorrência de febre, cefaleia, mialgia e exantema maculopapular, centrípeto e não pruriginoso. Como complicações, são descritas sufusões hemorrágicas, hemorragias, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alterações neurológicas e choque.
- **Malária:** febre alta, paroxismo, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepatomegalia ou esplenomegalia. História de exposição em áreas de transmissão.
- **Leptospirose:** mialgia intensa, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. História de exposição à água contaminada.
- **Outros:** enteroviroses, sífilis secundária, reação de hipersensibilidade, síndrome da mononucleose, reações alérgicas e doenças autoimunes.

TRATAMENTO DE ZIKA

Ainda não existe antiviral disponível para tratamento da infecção pelo vírus Zika. Até o momento, existem poucos guias clínicos específicos para o manejo dos casos de Zika (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Para os quadros sintomáticos, aplicam-se as seguintes medidas:

- Repouso relativo, enquanto durar a febre.
- Estímulo à ingestão de líquidos.
- Administração de paracetamol ou dipirona em caso de dor ou febre.
- Não administração de ácido acetilsalicílico.
- Administração de anti-histamínicos.
- Recomendação ao paciente para que retorne imediatamente ao serviço de saúde, em casos de sensação de formigamento de membros ou alterações do nível de consciência (para investigação de SGB e de outros quadros neurológicos).
- Ante a queixa de alteração visual, encaminhamento ao oftalmologista para avaliação e tratamento.

Devem-se avaliar cuidadosamente os sinais de alarme compatíveis com a dengue e, se presentes, conduzir como dengue. Gestantes com suspeita de Zika devem ser acompanhadas conforme protocolos vigentes para o pré-natal, desenvolvidos pelo Ministério da Saúde do Brasil, disponíveis em *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (BRASIL, 2017b).

ÓBITOS POR ARBOVIROSES

O cenário epidemiológico da dengue no Brasil vem sendo caracterizado pela circulação simultânea dos quatro sorotipos do vírus dengue (DENV), que tem sido acompanhado por um importante número de casos graves e óbitos, estes muitas vezes evitáveis. A introdução dos vírus chikungunya (CHIKV) e Zika (ZIKV) no Brasil, em 2014 e 2015, respectivamente, com ampla dispersão pelo País, vem dificultando a suspeita e o diagnóstico clínico diferencial dessas três arboviroses, tornando essa situação ainda mais desafiadora. Dessa forma, torna-se imperativo maior rigor por parte dos serviços e dos profissionais de saúde, para que as complicações e a ocorrência sejam evitados.

Com o objetivo de apoiar tecnicamente a questão, o guia traz as seguintes definições:

- **Óbito por dengue:** todo paciente que preencha os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Quanto aos pacientes com dengue e doenças associadas que evoluírem para óbito no curso da doença, a causa básica do óbito deve ser considerada a dengue (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016).
- **Óbito por chikungunya:** todo paciente que preencha os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Considerando-se que os óbitos de chikungunya podem ocorrer em qualquer fase de evolução da doença (aguda, pós-aguda

e crônica), é importante que sejam investigados e discutidos em comitês de investigação com especialistas para a correta classificação. Quanto aos pacientes com chikungunya e doenças associadas que evoluírem para óbito no curso da doença, a causa básica deve ser considerada chikungunya. Alguns pacientes podem se apresentar como casos atípicos e graves da doença e evoluir para óbito, com ou sem outras doenças associadas, sendo considerados óbitos por chikungunya (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

- **Óbito por Zika:** todo paciente que preencha os critérios de definição de caso (suspeito ou confirmado) e que morreu como consequência da doença. Relatos de óbitos por Zika, exceto natimortos e recém-nascidos, são mais raros em comparação à dengue e à chikungunya (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Recomenda-se que os óbitos suspeitos ou confirmados por esses arbovírus sejam investigados exaustivamente pela vigilância epidemiológica e revisados por um comitê de investigação de óbitos interdisciplinar, a fim de se classificar adequadamente o caso e identificar possíveis causas para seu desfecho. O Ministério da Saúde orienta que comitês sejam formados e implantados em todas as UFs e, a depender dos cenários epidemiológicos e capacidade operacional, nos municípios. Ressalta-se que a estruturação dos comitês de investigação de óbitos por arboviroses pode ser ampliada a partir do comitê de óbitos por dengue. Para confirmação dos óbitos, faz-se necessária a realização de exames laboratoriais específicos, e deve-se estimular a realização de necropsias, considerando-se que esses achados podem auxiliar no encerramento dos casos (Anexo B).

Considerando-se a impossibilidade de coleta de material, o encerramento por critério clínico-epidemiológico poderá ser realizado, desde que seja validado por um comitê de investigação de óbito por arbovírus.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DAS ARBOVIROSES

► NOTIFICAÇÃO

Conforme dispõe a **Portaria n.º 1.061, de 18 de maio de 2020** (BRASIL, 2020), dengue, chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser obrigatoriamente notificado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde (SMS).

Os óbitos suspeitos pelas arboviroses dengue, chikungunya e Zika são de notificação compulsória imediata para todas as esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), a ser realizada em até 24 horas a partir do seu conhecimento, pelo meio de comunicação mais rápido disponível. Posteriormente, os dados devem ser inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). A vigilância epidemiológica deverá informar imediatamente o caso à equipe de controle vetorial local e ao gestor municipal de saúde, para a adoção das medidas necessárias ao combate ao mosquito vetor e outras ações.

O registro das notificações de dengue e chikungunya deve ser realizado no Sinan On-line, por meio da Ficha de Notificação/Investigação da Dengue e Chikungunya. As notificações de Zika devem ser registradas na **Ficha de Notificação Individual/Conclusão** e inseridas no Sinan Net.

Até que se tenha um sistema de informação que permita uma única entrada de dados para as três arboviroses, cada uma de suas fichas deve ser digitada conforme a suspeita inicial. Se descartado para determinada suspeita e confirmada para outra doença, o caso deve ser encerrado no Sinan como descartado, e outra notificação deve ser inserida para o agravo confirmado.

Os casos de malformação congênita devem ser notificados e investigados conforme normas estabelecidas no documento *Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika* e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS (BRASIL, 2017b).

Os casos de manifestações neurológicas suspeitos de infecção prévia por dengue, Zika e chikungunya devem ser informados por meio de instrumento específico, em acordo com o *Manual de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus* (BRASIL, 2017c).

Em situações epidêmicas, a coleta e o fluxo dos dados devem permitir o acompanhamento oportuno de tendência da doença, com vistas ao desencadeamento de ações e à avaliação das medidas de controle. Os casos graves devem ser notificados e investigados, preferencialmente durante o período de internação.

► ENCERRAMENTO DE CASOS

Os casos de dengue, chikungunya e Zika devem ser encerrados oportunamente em até 60 dias após a data da notificação. Os dados de notificação, investigação e resultados dos exames laboratoriais específicos, com a análise da situação epidemiológica, subsidiarão o diagnóstico final, considerando-se as definições de casos oficiais vigentes.

Nos períodos epidêmicos, recomenda-se avaliar a capacidade local para investigar 100% dos casos notificados. Em situações nas quais esse procedimento for inviável, recomenda-se investigar prioritariamente: os primeiros casos de uma nova área; casos graves de dengue; manifestações atípicas e graves de chikungunya; casos de dengue e chikungunya entre idosos, além de gestantes e recém-nascidos de mães virêmicas que tiveram a doença durante a gestação.

Para suspeita de Zika, recomenda-se investigar prioritariamente os primeiros casos de uma área, 100% das gestantes, de recém-nascidos e crianças (primeira infância), além de idosos.

Cabe destacar que devem ser obrigatoriamente investigados 100% dos casos suspeitos de manifestações neurológicas e óbitos por dengue, chikungunya e Zika.

Para os demais casos, em momentos epidêmicos, deve-se preencher apenas a **Ficha de Notificação Individual (FNI)**, permitindo que se mantenham as análises de tendência, grupos etários predominantes e localidades prioritárias com transmissão.

► MEDIDAS DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

Envolvem uma sequência de ações diferenciadas, estabelecidas de acordo com a situação epidemiológica do município, do nível da infestação pelo *Aedes* e da circulação DENV, CHIKV e ZIKV em cada área.

É importante que se compare a ocorrência de casos no ano em curso, por semana epidemiológica, com a transmissão esperada para o local, e que se analisem as notificações de dengue, chikungunya e Zika de forma integrada, avaliando qual doença provavelmente predomina na localidade.

Os dados sobre os exames específicos disponíveis no **Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)** devem ser acrescentados às análises do Sinan, no sentido de se identificar a taxa de positividade para cada uma dessas arboviroses, evitando que se subestime a real situação do local.

Além disso, o monitoramento detalhado dos arbovírus circulantes deve ser realizado de modo permanente, com o objetivo de detectar oportunamente a circulação viral de dengue (sorotipos), chikungunya e Zika. Essa atividade é de fundamental importância, uma vez que a alternância dos sorotipos de dengue e a introdução/reintrodução/predominância desses arbovírus estão relacionadas à ocorrência de epidemias. Ressalta-se que a vigilância laboratorial será empregada para atender às demandas da vigilância epidemiológica, não sendo seu propósito o diagnóstico de todos os casos suspeitos em situações de epidemia.

► AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL

Quanto às ações voltadas para o *Aedes*, é importante orientar as medidas que devem ser tomadas para controle da transmissão dos vírus, medidas individuais como o uso de telas e repelentes pelos pacientes durante o período de viremia, a fim de se evitarem novas transmissões, em especial para os familiares e vizinhos. É importante destacar a realização das ações de bloqueio, diante dos primeiros casos suspeitos na localidade, com orientação à comunidade, aplicação de aduldicia e controle casa a casa no perímetro do local provável de infecção (LPI).

Os métodos de vigilância entomológica e das medidas de prevenção e controle do *Aedes* pelos sistemas locais de saúde devem ser orientados pela estratégia do manejo integrado de vetores (MIV).

Manejo integrado de vetores (MIV)

Conceitualmente, o MIV é um processo decisório racional que otimiza os recursos disponíveis, procurando melhorar a eficácia e a eficiência dos programas de controle. Prioriza a utilização de métodos sustentáveis e ecologicamente adequados, que permitam o uso racional de inseticidas e a proteção da população quanto às doenças transmitidas por vetores. Resumidamente, a adoção do MIV deve obedecer a um processo cíclico que envolve as seguintes atividades:

Análise situacional: é a utilização integrada de informações epidemiológicas e entomológicas e de outros determinantes da doença (meio ambiente e infraestrutura, entre outros). Isso permitirá conhecer, no nível local, a distribuição das espécies vetoras existentes e a estratificação de risco, para identificação de áreas prioritárias no planejamento das intervenções de controle. Exemplo: uso integrado dos casos notificados do Sinan, índice de infestação predial (IIP) e criadouros predominantes produzidos pelo levantamento entomológico de infestação pelo *Aedes aegypti* para apoio na identificação das áreas de risco do município.

Desenho das operações e planificação: é a parte do processo em que serão identificadas as melhores ferramentas de controle, de acordo com os parâmetros epidemiológicos e entomológicos definidos na análise situacional. Exemplo: com base nas informações do levantamento entomológico de infestação pelo *Aedes aegypti*, podem-se identificar os criadouros que devem ser removidos – por ações de mobilização da população – e aqueles a serem tratados com larvicidas.

Implementação: é a adoção das ferramentas de controle previamente escolhidas – com base nas melhores evidências disponíveis – adequadas às características dos vetores e ao comportamento da população. Exemplo: as visitas domiciliares realizadas pelos agentes de saúde, a fim de se reduzir o número dos imóveis fechados ou não visitados, devem observar o momento da maior permanência das famílias nas residências. Em algumas situações, é necessário planejar essas visitas para horários diferenciados, como em feriados e fins de semana.

Monitoramento e avaliação: é a fase em que, por intermédio de indicadores epidemiológicos, entomológicos e outros, avalia-se o êxito dos resultados das medidas implementadas que servirão de base para um planejamento futuro. Exemplo: a utilização de informações do Sinan e do levantamento entomológico de infestação pelo *Aedes aegypti* para avaliação do impacto das intervenções na redução dos casos e indicadores entomológicos.

VIGILÂNCIA ENTOMOLÓGICA

É uma atividade baseada em indicadores para detectar a presença, a distribuição geográfica e a densidade de vetores no tempo e no espaço, permitindo estimar os riscos de transmissão de patógenos. Tem como finalidade recomendar e direcionar medidas de prevenção e controle dos riscos biológicos, por meio do MIV.

▶ OBJETIVOS

- Conhecer as espécies vetoras no território e seus aspectos biológicos e ecológicos.
- Identificar e classificar seus locais de reprodução (criadouros).
- Avaliar os níveis de infestação vetorial e suas variações sazonais.
- Estratificar áreas conforme a densidade de infestação.
- Propor, de acordo com as evidências entomológicas, as ações de prevenção e controle vetorial.
- Avaliar o impacto das ações de controle vetorial desenvolvidas.
- Monitorar a susceptibilidade/resistência dos vetores a inseticidas.

Na vigilância entomológica, os principais indicadores são aqueles relacionados à fase de larva (Índice de Infestação Predial – IIP, Índice de Tipo de Recipientes – ITR e Índice de Breteau – IB), à fase de ovo (Índice de Positividade de Ovo – IPO e Índice de Densidade de Ovo – IDO) e à fase de adulto (Índice de densidade de mosquitos nas residências, Índice de positividade de armadilhas e Índice de densidade de mosquitos em armadilhas). A descrição desses indicadores está no Anexo C.

A seguir, são apresentados os possíveis cenários entomoepidemiológicos em que os conceitos de vigilância entomológica e MIV podem ser aplicados.

▶ MUNICÍPIO NÃO INFESTADO

Entende-se por município não infestado aquele em que não foi detectado a presença disseminada do vetor nos domicílios. Nos municípios anteriormente infestados, considera-se que não têm infestação os que permanecerem por 12 meses consecutivos sem a presença do vetor, de acordo com os resultados do levantamento de índice bimestral ou do monitoramento por intermédio de armadilha.

O objetivo da vigilância entomológica é monitorar a introdução do *Aedes*, para detectar seus focos e debelá-los precocemente. As seguintes medidas são recomendadas, de acordo com as diretrizes técnicas vigentes do Ministério da Saúde:

- Pesquisa entomológica, preferencialmente com armadilhas (ovitrampas ou larvitampas), em ciclos semanais. Alternativamente, realizar o levantamento de índice larvário amostral.
Qualifica-se como larvitampa depósito geralmente feito de secções transversais de pneus. Sua finalidade básica é a detecção precoce da introdução do vetor em certas áreas. A inspeção das larvitampas deve ser realizada semanalmente, e a detecção de larvas deve desencadear ações específicas e imediatas para a eliminação do vetor nestes locais.
Entende-se por ovitampa depósito de plástico, na cor preta, com capacidade de 500 mL, contendo uma palheta de eucatex para coletar as oviposições das fêmeas. Sua inspeção é semanal para o recolhimento das palhetas, que são encaminhadas para o laboratório e substituídas por outras.
- Pesquisa larvária em pontos estratégicos (PE), em ciclos quinzenais, com tratamento focal e/ou residual, quando indicado tecnicamente.
- Atividades de educação e comunicação, com vistas à prevenção e ao controle da dengue pela população.
- Delimitação de focos, quando for detectada esporadicamente a presença do vetor em pontos estratégicos, armadilhas ou em função do resultado de pesquisa vetorial especial (PVE). Na persistência de focos, com a comprovação de domiciliação do vetor, o município passa a ser considerado como infestado.
- Levantamento de índice amostral em ciclos quadrimestrais. Levando em conta os preceitos de responsabilização e o vínculo estabelecidos pelas equipes de Saúde da Família (ESF) com sua área de atuação; o gestor pode e deve rever os parâmetros definidos para o agente de controle de endemias (ACE), considerando como domicílios visitados aqueles que tiveram a presença do agente comunitário de saúde (ACS), de acordo com sua realidade e a organização dos serviços de saúde.

Entende-se por pontos estratégicos aqueles locais onde há concentração de depósitos do tipo preferencial para a desova da fêmea do *Aedes aegypti* ou especialmente vulneráveis à introdução do vetor. Exemplos: cemitérios, borracharias, ferros-velhos, depósitos de sucata ou de materiais de construção, garagens de ônibus e de outros veículos de grande porte.

Além da vigilância entomológica, também devem ser executadas as seguintes atividades:

- Notificação imediata dos casos suspeitos.
- Investigação do caso suspeito, para detectar o LPI. Se houver suspeita de autoctonia, solicitar à equipe uma pesquisa de *Aedes aegypti* na área, com armadilhas de oviposição. Também realizar coletas de adulto por aspiração ou por armadilhas e outras metodologias previamente pactuadas.
- Realização de busca ativa de casos suspeitos sintomáticos que não procuraram o serviço de saúde.
- Solicitação da coleta de amostras de sangue dos casos suspeitos e encaminhamento imediato ao laboratório de referência para confirmação laboratorial, que é obrigatória nessas áreas.

▶ MUNICÍPIO INFESTADO SEM TRANSMISSÃO DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E/OU ZIKA

Entende-se por município infestado aquele que apresenta disseminação e manutenção do vetor nos domicílios.

O objetivo da vigilância entomológica é acompanhar, ao longo do tempo, a distribuição geográfica e a densidade populacional do vetor, realizando monitoramento com ovitrampas e/ou pesquisa larvária (estimando os índices de infestação predial e de Breteau) para identificação das áreas de maior risco para a introdução dos vírus. Com as informações obtidas, podem-se definir ações de controle específicas para áreas de maior risco.

Ações de vigilância epidemiológica devem ser implantadas nessas áreas, de forma a se detectar a ocorrência de casos humanos de forma oportuna e determinar o LPI, além de providenciar as ações pertinentes.

Nessa situação, recomenda-se implementar a vigilância das febres agudas exantemáticas e a Vigilância Viroológica para humanos e mosquitos. A confirmação laboratorial dos casos em áreas infestadas sem transmissão dos três arbovírus (dengue, chikungunya e Zika) é obrigatória.

▶ MUNICÍPIO INFESTADO COM HISTÓRIA PRÉVIA DE TRANSMISSÃO DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E/OU ZIKA

O objetivo é detectar precocemente a circulação viral nos períodos não epidêmicos (baixa transmissão), identificar o vírus predominante em circulação e reduzir a ocorrência de casos e o tempo de duração da epidemia nos períodos epidêmicos, caso ocorra.

▶ AÇÕES PARA PERÍODOS NÃO EPIDÊMICOS

Esse é o momento ideal para manutenção de medidas que visem impedir epidemias futuras, tais como visita casa a casa, pontos estratégicos, mobilização da população, mutirões de limpeza. Nesse sentido, destaca-se a importância de uma boa cobertura dessas atividades, especialmente nas áreas de maior risco.

- Realizar atividades de vigilância entomológica rotineiramente, em toda a área urbana do município, com a finalidade de levantar os indicadores entomológicos, com vistas ao monitoramento das ações realizadas e possíveis redirecionamentos necessários. O monitoramento com armadilhas pode ser também realizado.
- Utilizar larvicidas, quando indicados, nos recipientes que não possam ser removidos, destruídos, descartados, cobertos ou manejados, de forma que se tornem incapazes de permitir a reprodução do vetor.
- Intensificar as ações de controle, visando à diminuição da população adulta de mosquitos, realizando-se a aplicação espacial de inseticidas com equipamento costal, na ocorrência dos primeiros casos notificados.

Nos períodos não epidêmicos, também é recomendada a implantação de vigilância ativa de casos e virológica em humanos, a partir da estrutura local, com inclusão opcional de unidades sentinelas em áreas da cidade, para coleta de material biológico (sangue e/ou soro) de indivíduos com suspeita de dengue, chikungunya ou Zika, bem como o encaminhamento para realização de

exames laboratoriais. Esse procedimento permitirá o monitoramento da circulação viral e poderá detectar, mais precocemente, a introdução de um novo vírus ou sorotipo de dengue na cidade, além de possibilitar a identificação do arbovírus predominante.

- Notificar e investigar 100% dos casos suspeitos e enviar os dados, conforme fluxo estabelecido para o município e o estado.
- Coletar material para confirmação laboratorial de todos os pacientes suspeitos e concluir os casos, conforme os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- Enviar amostras para processamento por método direto (biologia molecular e isolamento viral) e solicitar a sorotipagem daquelas positivas para dengue, com o objetivo de monitorar os sorotipos virais circulantes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), conforme fluxo estabelecido pela respectiva Secretaria Estadual de Saúde (SES).
- Notificar e investigar imediatamente os óbitos suspeitos, para identificação e adoção de medidas junto à rede assistencial, em função de seus fatores determinantes.
- Realizar busca ativa de possíveis casos suspeitos, nas proximidades da residência, no local de trabalho ou em outros locais frequentados por esses pacientes.
- Elaborar ou atualizar os planos de contingência.
- Treinar as equipes de vigilância, controle de vetores e assistência.
- Acompanhar a situação epidemiológica para detectar eventual mudança no padrão de transmissão.

Sugere-se o uso de diagramas de controle ou outros métodos estatísticos para o acompanhamento da ocorrência de casos. Uma vez detectado aumento, implementar sala de situação para monitorar continuamente os indicadores epidemiológicos, entomológicos, de controle vetorial, de assistência ao paciente e demais atividades desenvolvidas durante esse período, visando à preparação oportuna para uma possível epidemia (acionar medidas estabelecidas no plano de contingência para o momento de alerta).

▶ AÇÕES PARA PERÍODOS EPIDÊMICOS

As ações de rotina (visita casa a casa, mobilização da população, mutirões de limpeza e tratamento de pontos estratégicos e locais com maior concentração de pessoas, como escolas, unidades de saúde e rodoviárias) devem ser intensificadas na ocorrência de surto ou epidemia. Nesse período, é recomendada a intensificação das atividades de controle, como:

- Delimitação dos quarteirões a serem trabalhados dentro da área de transmissão.
- Avaliação dos indicadores entomológicos e operacionais mais recentes.
- Intensificação de atividades de eliminação mecânica e tratamento de criadouros.
- Realização de ações integradas com as equipes de saúde locais, com participação efetiva dos ACS, em conjunto com a equipe de comunicação social, em apoio às ações de bloqueio de casos e eliminação de criadouros.
- Aplicações espaciais de inseticida a ultrabaixo volume (UBV) devem ser utilizadas somente para controle de surtos ou epidemias. Tal ação deve ser desenvolvida, de forma prioritária, nas áreas de maior ocorrência de casos, conforme recomendado nas diretrizes vigentes do Ministério da Saúde.

- Manutenção da notificação compulsória dos casos e da notificação compulsória imediata dos óbitos.
- Informação em saúde e comunicação social à rede de atenção e à comunidade.
- Reorganização do fluxo de informação, para garantia do acompanhamento da curva epidêmica.
- Análise da distribuição espacial dos casos, para orientação das medidas de controle e de assistência ao paciente.
- Acompanhamento dos indicadores epidemiológicos e entomológicos.
- Monitoramento e orientação da realização de exames específicos para os grupos prioritários (crianças, gestantes, idosos, casos graves, atípicos e óbitos) de dengue, chikungunya e Zika, evitando a sobrecarga dos laboratórios.
- Após a confirmação laboratorial da circulação do vírus circulante/predominante na área e da investigação epidemiológica dos primeiros casos, orienta-se confirmar os demais casos suspeitos por critério clínico-epidemiológico. Em geral, sugere-se para esse período a coleta de sangue de um a cada dez pacientes (10%) com suspeita de dengue, aplicando-se a mesma proporção para Zika e chikungunya.
- Realização de monitoramento viral, conforme rotina estabelecida pela vigilância epidemiológica estadual e pelo laboratório.

► MEDIDAS DE PROTEÇÃO PESSOAL

- Utilizar roupas que minimizem a exposição e proporcionem proteção a picadas de vetores (calças e camisas de mangas compridas).
- Repelentes compostos por DEET, IR3535 ou Icaridin.
- A instalação de mosquiteiros e estruturas de proteção no domicílio, como telas em janelas e portas, ajuda a prevenir a picada dos vetores.

EDUCAÇÃO EM SAÚDE, COMUNICAÇÃO E MOBILIZAÇÃO SOCIAL

As ações de comunicação e mobilização são de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, devendo ser conduzidas de forma intersetorial, com apoio de entidades da sociedade civil. Devem ser utilizados meios de comunicação de massa, por seu grande alcance e eficácia, a exemplo das ferramentas de monitoramento da internet (sites e portais) e interação via rede sociais, que podem ser instrumentos complementares no período epidêmico. Além disso, a comunicação social pode produzir e distribuir materiais que contemplem as especificidades regionais e locais, de acordo com a situação entomo-epidemiológica e o porte do município. É muito importante, especialmente nos meses que antecedem às condições climáticas que favorecem o aumento da transmissão, a informação e a mobilização da população para a remoção de criadouros.

Em períodos epidêmicos, além da intensificação das ações de mobilização social, com vistas à eliminação de criadouros, a comunicação também deve ser voltada para o esclarecimento da população quanto aos seguintes aspectos:

- Transmitir informações atualizadas geradas pelas áreas técnicas.
- Divulgar sinais e sintomas da complicação das doenças transmitidas pelo *Aedes*.

- Transmitir alerta dos profissionais de saúde à população sobre a necessidade de eliminação dos criadouros e os perigos da automedicação.
- Orientar a população a procurar a Unidade Básica de Saúde (UBS), ao surgirem os primeiros sintomas.

Além disso, a fim de que não existam informações desencontradas – para a população, entidades de classe e órgãos públicos –, recomenda-se a definição de um porta-voz com a finalidade de esclarecer sobre:

- Áreas com maior incidência de casos e índices de infestação vetorial, em situação da epidemia.
- Medidas adotadas pelo poder público.
- Parcerias estabelecidas intra e intersetorialmente e seus objetivos.
- Importância da participação da população em atividades e na mudança de comportamento.
- Medidas de autocuidado (vigorosa hidratação oral e repouso, em caso de suspeita de dengue).
- Os sinais de alarme, as manifestações atípicas e a gravidade.
- Importância do reforço das ações realizadas no período não epidêmico.

ANÁLISE DE DADOS/INDICADORES

A análise dos dados permite a avaliação da magnitude do problema, orienta e avalia as medidas que vêm sendo adotadas. Por isso, deve ser feita sistematicamente em todos os níveis (federal, estadual e municipal), considerando as diversas fontes de dados, como: o **Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial** (GAL), o **Sistema de Informação de Agravos de Notificação** (Sinan), o **Sistema de Informações Hospitalares do SUS** (SIH-SUS), o **Sistema de Informações sobre Mortalidade** (SIM) e o *Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti (LIRAA) para vigilância entomológica* (BRASIL, 2013).

A periodicidade das análises dependerá da situação entomológica e epidemiológica, bem como da organização do fluxo de informações. Contudo, as análises realizadas no período interepidêmico são fundamentais para detecção precoce nas mudanças do padrão de ocorrência das arboviroses no respectivo território.

É preciso considerar os dados referentes à distribuição e densidade vetorial, à ocorrência de casos e à proporção de confirmação laboratorial, para que essas informações possam subsidiar a análise da situação epidemiológica e orientar o uso dos métodos de controle disponíveis.

Os dados referentes aos casos devem ser consolidados, agrupados e ordenados de forma descritiva, segundo características de pessoa, tempo e lugar, para possibilitar avaliação de tendência dessas arboviroses e comparação com igual período de anos anteriores, assim como em relação às semanas epidemiológicas anteriores.

A atualização dos dados deve ser realizada periodicamente, bem como a elaboração das curvas endêmica e epidêmica, para que forneçam uma visão global do evento e permitam o acompanhamento sistemático de sua evolução. Em situação de epidemia, as análises devem ser preferencialmente diárias. Nos boletins epidemiológicos, sugere-se empregar linguagem clara e acessível, visando à sua divulgação para a população, imprensa e dirigentes dos órgãos de saúde, assim como para aqueles engajados em ações intersetoriais. Os municípios podem utilizar diagramas de controle,

que possibilitam analisar os níveis endêmicos das doenças e, assim, identificar precocemente a ocorrência de epidemias.

A seguir, estão listadas sugestões de indicadores para os agravos de dengue, chikungunya e Zika a serem monitorados pelos programas de arboviroses urbanas:

▶ INDICADORES EPIDEMIOLÓGICOS, ASSISTENCIAIS E LABORATORIAIS

- Número e taxa de incidência de casos prováveis (casos notificados, excluídos os casos descartados).
- Número de casos confirmados (critério laboratorial e critério clínico-epidemiológico).
- Número de casos confirmados de dengue com sinais de alarme e dengue grave.
- Proporção de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika distribuídos por sexo.
- Proporção de casos com confirmação laboratorial.
- Proporção e incidência de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika por faixa etária.
- Número e taxa de incidência de internações por faixa etária.
- Número absoluto de óbitos confirmados e taxa de letalidade.
- Taxa de mortalidade por dengue, chikungunya e Zika.
- Proporção de sorotipos isolados.
- Taxa de positividade das provas laboratoriais por tipo de exame solicitado.
- Tendência das Manifestações Neurológicas.

▶ INDICADORES ENTOMOLÓGICOS

- Índice de Infestação Predial (IIP).
- Índice de Tipo de Recipientes (ITR).
- Índice de Breteau (IB).
- Índice de Positividade de Ovo (IPO).
- Índice de Densidade de Ovo (IDO).
- Índice de densidade de mosquitos nas residências.
- Índice de positividade de armadilhas para mosquitos.
- Índice de densidade de mosquitos em armadilhas.

Além disso, é de fundamental importância o monitoramento de indicadores operacionais, tais como:

- Oportunidade de notificação.
- Oportunidade de digitação e encerramento dos casos.
- Oportunidade de investigação dos casos e dos óbitos.
- Oportunidade de encerramento dos óbitos.
- Percentual de pendências nas visitas domiciliares.
- Cobertura de visita domiciliar para determinação de índices de infestação vetorial.

- Oportunidade das ações de bloqueio de casos/transmissão.
- Cobertura das ações de bloqueio de casos/transmissão.
- Tempo para a liberação de resultados dos exames laboratoriais.
- Consumo médio de inseticidas/larvicidas por área trabalhada.
- Monitoramento diário da demanda dos serviços assistenciais e laboratoriais (hemograma).

ASSISTÊNCIA AO PACIENTE

A classificação de risco, a identificação dos casos suspeitos, o estadiamento clínico, o manejo adequado e a organização dos serviços de saúde são fatores importantes para evitar a ocorrência dos óbitos por dengue, chikungunya e Zika. Toda a equipe de saúde – a partir da atenção básica (AB), passando pelos serviços de urgência/emergência, unidades especiais de atendimento, enfermarias e unidades de terapia intensiva – tem papel fundamental na atenção ao paciente. Para tanto, é fundamental que essas equipes estejam sensibilizadas e capacitadas. Nesse sentido, a capacidade da gestão é fundamental para que os serviços sejam articulados em rede, com garantia de acesso, acompanhamento do paciente e qualidade da atenção à saúde prestada.

Uma vez detectado aumento da ocorrência de casos, é preciso adotar, concomitantemente, as seguintes medidas:

- Organização imediata da rede de atenção à saúde, de maneira a se garantir o rápido atendimento aos pacientes, ofertado em horários diferenciados.
- Capacitação dos profissionais de saúde de acordo com a necessidade, no diagnóstico e tratamento dessas doenças, em suas diversas apresentações clínicas.
- Disponibilização do protocolo de atendimento padronizado para toda a rede.
- Divulgação das unidades de referência para os casos.
- Notificação de todos os casos suspeitos.

Em períodos epidêmicos, o súbito aumento de casos de dengue, chikungunya e/ou Zika eleva a demanda pelos serviços de saúde, que pode ocasionar seu colapso. Diante desse cenário, é preciso que cada município/estado tenha um plano de contingência que contemple, com a antecedência necessária, um minucioso e detalhado planejamento das atividades, para se garantir o rápido acesso dos pacientes aos serviços, com menor tempo de espera pelo atendimento e, além disso, a disponibilidade dos exames laboratoriais necessários. Existem várias alternativas que o gestor deve avaliar e implantar para propiciar esse suporte oportuno e adequado. A prioridade no atendimento deve basear-se na classificação de risco vigente. O processo de organização da rede de assistência exige a atuação integrada dos serviços de atenção e vigilância. Para dengue, deve-se consultar as *Diretrizes para a Organização dos Serviços de Atenção à Saúde em Situação de Aumento de Casos ou Epidemias de Dengue* (BRASIL, 2013) e *Dengue – diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança* (BRASIL, 2016).

Em situações de aumento do número de casos de chikungunya e/ou epidemias, deve-se preparar os profissionais de saúde para o tratamento dos casos agudos e priorizar os casos atípicos e graves. Além disso, na ocorrência de casos crônicos com persistência dos sintomas de dor, o atendimento deve ser direcionado a um especialista. O tratamento adequado da dor minimiza a possibilidade de

cronificação, enquanto o tratamento inadequado levará a uma busca recorrente dos serviços de saúde, cuja capacidade de atendimento já estará sobrecarregada em razão da epidemia. A classificação de risco para o paciente acometido por chikungunya é fundamental, uma vez que se deve dar atenção especial aos grupos de risco (gestantes, pessoas com mais de 65 anos, menores de 2 anos e pacientes com doenças associadas), avaliar os sinais de gravidade e priorizar aqueles que necessitam de hospitalização. Para mais informações, consultar o guia *Chikungunya – manejo clínico* (BRASIL, 2017d).

A exemplo da dengue, os casos de chikungunya e de Zika devem receber atendimento prioritário da atenção básica (AB).

A organização dos serviços para o atendimento dos recém-nascidos e crianças com suspeita de infecção congênita pelo Zika deve adequar-se às condutas estabelecidas no documento *Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS* (BRASIL, 2017b).

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. F. P. M. *et al.* The microcephaly epidemic and Zika virus: Building knowledge in epidemiology. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 10, p. e0069018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00069018>. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.061, de 18 de maio de 2020**. Revoga a Portaria n.º 264, de 17 de fevereiro de 2020, e altera a Portaria de Consolidação n.º 4/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir a doença de Chagas crônica, na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1061_29_05_2020.html. Acesso em: 27 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.682, de 30 de julho de 2017**. Declara o encerramento da Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil e desativa o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COES). Brasília, DF: MS, 2017a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt1682_06_07_2017.html. Acesso em: 27 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n.º 1.813, de 11 de novembro de 2015**. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância; relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS**. Brasília, DF: MS, 2017b. 158 p. Disponível em: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Levantamento Rápido de Índices para *Aedes Aegypti* (LIRAA) para vigilância entomológica do *Aedes aegypti* no Brasil**: metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes. Brasília, DF: MS, 2013. 84 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_liraa_2013.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância sentinela de doenças neuroinvasivas por arbovírus**. Brasília, DF: MS, 2017c. 44 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_sentinela_doencas_arbovirus.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya**: manejo clínico. Brasília, DF: MS, 2017d. 65 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue – diagnóstico e manejo clínico**: adulto e criança. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2016. E-book. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/dengue_diagnostico_manejo_clinico_adulto.pdf. Acesso em: 7 abr. 2021.

FAUCI, A. S.; MORENS D. M. Zika Virus in the Americas-Yet Another Arbovirus Threat. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, n. 7, p. 601-604, 18 Feb. 2016. DOI: 10.1056/NEJMp1600297. E-pub 2016 Jan 13. PMID: 26761185. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp1600297>. Acesso em: 7 abr. 2021.

KAZMI, S. S. *et al.* A review on Zika virus outbreak, epidemiology, transmission and infection dynamics. **Journal of Biological Research-Thessaloniki**, Greece, v. 27, n. 5, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40709-020-00115-4>. Acesso em: 7 abr. 2021.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika virus. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, DC, v. 29, n. 3, p. 487-524, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00072-15>. Acesso em: 7 abr. 2021.

NUNES, M. L. *et al.* Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Dengue**: guidelines for patient care in the Region of the Americas. Washington, DC: PAHO, 2016. 136 p. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31207>. Acesso em: 7 abr. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Tool for diagnosis and care of patients with suspected arboviral disease**. Washington, DC: PAHO, 2017. 102 p. E-book. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/33895>. Acesso em: 7 abr. 2021.

SHUAIB, W. *et al.* Re-emergence of Zika virus: a review on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. **The American Journal of Medicine**, New York, NY, v. 129, n. 8, p. 879.e7-879.e12, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.027>. Acesso em: 7 abr. 2021.

ANEXO A

ORIENTAÇÕES PARA PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS DE ZIKA

A coleta de amostra e a escolha da técnica para realização de exames específicos variam conforme espécime biológica e tempo de início de sintomas.

Para realização de isolamento viral ou RT-PCR, recomenda-se:

- Soro: 5 mL (crianças) e 10 mL (adultos) até o quinto dia de início dos primeiros sintomas (fase aguda).
- Urina: 10 mL até 15 dias após o início dos sintomas.
- Para sorologia IgM, deverão ser colhidas duas amostras de soro, uma na fase aguda e outra na fase convalescente da doença:
- Primeira coleta (fase aguda): 5 mL (crianças) e 10 mL (adultos) a partir do 6º dia de início dos sintomas.
- Segunda coleta (fase convalescente): 5 mL (crianças) e 10 mL (adultos) após 15 dias da 1ª coleta.

Todas as amostras devem ser acompanhadas das informações clínicas e epidemiológicas (cópia da ficha de notificação Sinan Net) dos indivíduos, e devem ser cadastradas no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Orientações para colheita, armazenamento, conservação e transporte de amostras de sorologia, isolamento viral e diagnóstico molecular dos casos suspeitos de Zika

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
<p>Sorologias (método indireto):</p> <p>ensaio imunoenzimático</p> <p>– ELISA (IgM/IgG);</p> <p>inibição da hemaglutinação; teste de neutralização por redução de placas (PRNT).</p>	<p>Soro, líquido cefalorraquidiano (LCR).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a 2ª coleta após 15 dias da 1ª coleta. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar testes sorológicos. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. 	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.</p>	<p>As amostras de placenta para análise histopatológica e imuno-histoquímica devem ser coletadas até a 14ª semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam-se amostras de sistema nervoso central para IHQ.</p>

continua

continuação

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
<p>Biologia molecular (método direto): transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR); sequenciamento genético.</p>	<p>Sangue, sangue de cordão umbilical, soro/plasma, urina, saliva, sêmen; LCR; tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).</p> <p>Gestantes: placenta e anexos fetais (disco placentário e cordão umbilical).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10 mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, para obtenção do soro ou com EDTA para obtenção do plasma, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro/plasma para realizar testes moleculares. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm³ de fragmentos de vísceras a fresco, logo após o óbito (no máximo 48 horas). Placenta e anexos fetais: pelo menos duas seções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos 1 cm da margem do disco placentário. Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e incluindo uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Consevar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; -20°C até 7 dias; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: no caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.</p>	<p>As amostras de placenta para análise histopatológica e imunohistoquímica devem ser coletadas até a 14ª semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam-se amostras de sistema nervoso central para IHQ.</p>

continua

continua

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDIIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
<p>Isolamento viral (método direto): inoculação em células C6/36; inoculação em células Vero; camundongos recém-nascidos.</p>	<p>Sangue, sangue de cordão umbilical, soro, urina, saliva, sêmen; LCR; tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).</p> <p>Gestantes: placenta e anexos fetais (disco placentário, cordão umbilical).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Coletar cerca de 5 mL (criança) e 10mL (adulto) de sangue total, sem anticoagulante, sendo a coleta realizada até o 5º dia a partir do início dos sintomas. Aliquotar 2-3 mL do soro para realizar o isolamento viral. Em casos com manifestações neurológicas, puncionar 1 mL (criança) e 3 mL (adulto) de LCR, até 15 dias após o início dos sintomas. Para urina e sêmen, coletar 10 mL até 15 dias após o início dos sintomas. Para investigação de óbitos, coletar 2 cm³ de fragmentos de vísceras (logo após o óbito (no máximo 48 horas). Para gestantes, placenta e anexos fetais: pelo menos duas seções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos uma seção da margem do disco placentário. Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e inclusão de uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar entre 2°C e 8°C até no máximo 48 horas; após este período, manter a -70°C. <p>Obs.: no caso de fragmento de vísceras, não utilizar formalina.</p>	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco ou, se possível, transportar em nitrogênio líquido.</p>	<p>As amostras de placenta para análise histopatológica e imunohistoquímica devem ser coletadas até a 14ª semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam--se amostras de sistema nervoso central para IHQ.</p>

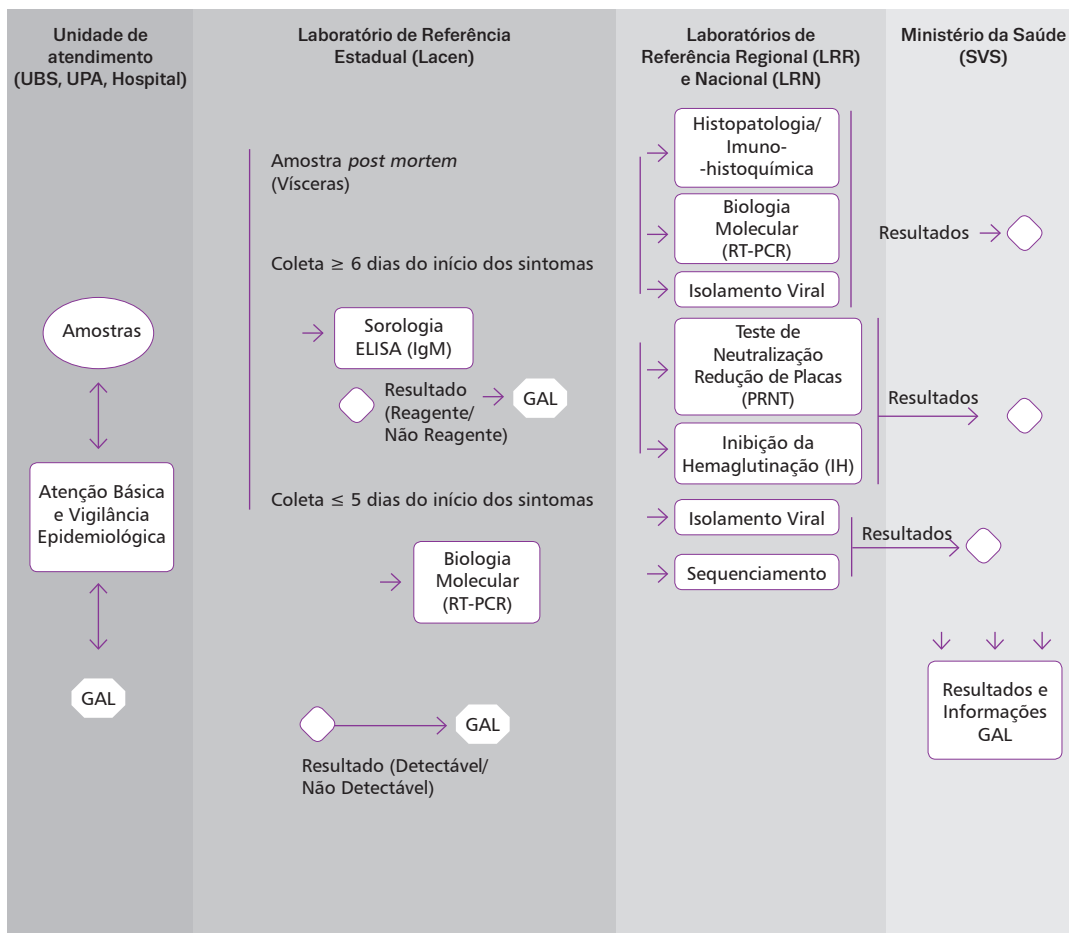
continua

conclusão

TIPO DE DIAGNÓSTICO	AMOSTRA CLÍNICA	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE	OBSERVAÇÕES
	<p>Tecido/fragmentos de vísceras (fígado, rim, coração, pulmão, baço, linfonodo, cérebro, músculo esquelético).</p> <p>Gestantes: placenta e anexos fetais (disco placentário, cordão umbilical).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Para investigação de óbitos, coletar 2 cm de fragmentos de vísceras, em formalina tamponada a 10%, logo após o óbito (no máximo 48 horas). Para gestantes, placenta e anexos fetais: pelo menos duas seções de espessura total (0,5 a 1 cm x 3 a 4 cm de profundidade) do terço médio do disco placentário e pelo menos uma seção da margem do disco placentário. Membranas fetais: uma tira de 5 x 12 cm de retirada da área de ruptura e inclusão de uma pequena parte da borda do disco placentário e dois fragmentos do cordão umbilical. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca, anel de vedação e volume de formalina tamponada 10 vezes o volume total das vísceras. Rotular o tubo com o nome/número do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em temperatura ambiente. 	<p>Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) e transportar em temperatura ambiente.</p>	<p>As amostras de placenta para análise histopatológica e imuno-histoquímica devem ser coletadas até a 14ª semana de gestação; em casos de amostras de fetos e natimortos e recém-nascidos com malformação congênita, priorizam-se amostras de sistema nervoso central para IHQ.</p>

Fonte: Cgarb/SVS/MS.

ALGORITMO DO FLUXO LABORATORIAL PARA AMOSTRAS SUSPEITAS DE ZIKA VÍRUS



Fonte: Cgarb/SVS/MS.

ANEXO B

ROTEIRO PARA INVESTIGAÇÃO DE ÓBITOS SUSPEITOS DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Nas investigações de óbitos, deve-se considerar como fontes de informações principais o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e sistemas paralelos (FormSUS) e planilhas locais.

Deve-se realizar busca ativa de casos nos serviços de saúde, Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), prontuários e outros registros médicos, Declaração de Óbito (DO) e Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL).

Também são fontes de dados entrevistas com profissionais de saúde (envolvidos na assistência direta com o caso que evoluiu para óbito), entrevistas com familiares (visita domiciliar) e quaisquer fontes consideradas relevantes para a investigação dos óbitos pelos arbovírus DENV, CHIKV e ZIKV.

A coleta sistemática de dados deve ser realizada mediante instrumentos padronizados, permitindo-se a comparação entre os casos investigados ao longo do tempo. Esses instrumentos, que devem contemplar questões relativas ao atendimento/internação do paciente e a entrevista com familiares, são complementares e permitem reconstruir a trajetória clínica e terapêutica dos casos.

Recomenda-se a implantação do Comitê de Investigação de Óbitos interdisciplinar, com o objetivo de discutir os casos, orientar seu encerramento no Sinan e propor medidas para a redução da ocorrência de novos óbitos.

ANEXO C

PRINCIPAIS INDICADORES RELACIONADOS À FASE DO OVO

Estão descritos, a seguir, os principais indicadores entomológicos – subdivididos em fase de ovo, fase de larva e fase de adulto –, contemplando suas especificações e o método de cálculo.

INDICADORES RELACIONADOS À FASE DE OVO

Índice de Positividade de Ovo (IPO): indica a porcentagem de armadilhas positivas.

$IPO = \frac{\text{número de armadilhas positivas}}{\text{número de armadilhas examinadas}} \times 100$ imóveis.

Índice de Densidade de Ovo (IDO): indica o número médio de ovos por armadilha positiva.

$IDO = \frac{\text{número de ovos}}{\text{número de armadilhas positivas}}$

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

CID-10: P35.4

CARACTERÍSTICAS GERAIS

▶ DESCRIÇÃO

A síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) compreende um conjunto de sinais e sintomas apresentados por conceptos que foram expostos à infecção pelo vírus Zika (ZIKV) durante a gestação, podendo comprometer o crescimento e o desenvolvimento neurocognitivo, motor, sensorial e odontológico, e levar a incapacidades ou à morte (DEL CAMPO *et al.*, 2017; FRANÇA *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2020).

▶ AGENTE ETIOLÓGICO

É causada devido à infecção gestacional pelo flavivírus vírus Zika (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019; FREITAS *et al.*, 2020).

▶ RESERVATÓRIO

Seres humanos e primatas não humanos (PNHs).

▶ VETOR

Mosquitos do gênero *Aedes*, especialmente *A. aegypti* e *A. albopictus* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

▶ MODO DE TRANSMISSÃO

A transmissão do ZIKV ocorre usualmente a partir da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Aedes* (*A. aegypti* e *A. albopictus*) em um hospedeiro humano. Outros mecanismos de transmissão são por hemotransfusão ou por via sexual. No contexto da SCZ, a transmissão vertical, da gestante para o embrião ou feto, ocorre durante a gestação. Diversos estudos demonstraram a capacidade do vírus Zika em atravessar a barreira placentária e infectar o conceito (CHIU *et al.*, 2020; ROBINSON *et al.*, 2018; ZANLUCA). Quanto à amamentação, estudos não identificaram a replicação do vírus em amostras do leite humano, sendo recomendada a manutenção do aleitamento materno (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019; RECIFE, 2020).

▶ SUSCETIBILIDADE

O embrião ou feto é suscetível durante todo o período gestacional; entretanto, quanto mais precoce for a infecção gestacional, mais graves tendem a ser os desfechos adversos. Deste modo, tem-se o primeiro trimestre gestacional como o período mais crítico para ocorrência de anomalias congênicas decorrentes da infecção pelo vírus Zika (LIANG *et al.*, 2019; ZORRILLA *et al.*, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A SCZ é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, e um dos principais sinais clínicos é a microcefalia. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a microcefalia é caracterizada pelo perímetro cefálico (PC) com medida inferior a -2 desvios-padrão abaixo da média específica para o sexo e a idade gestacional de acordo com curvas de referência (InterGrowth; disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>). Além disso, considera-se a medida do PC inferior a -3 desvios-padrão como microcefalia grave, a qual está geralmente associada a atraso no desenvolvimento e a anormalidades neurológicas.

Fetos, recém-nascidos (RNs) e crianças com a SCZ podem apresentar outras manifestações clínicas e neurológicas, como: retardo do crescimento intrauterino; convulsões; atraso no neurodesenvolvimento, a exemplo de problemas de fala ou de outras fases do desenvolvimento, tais como a aquisição da capacidade de sentar, de permanecer em pé e de andar; deficiência intelectual, representada pela habilidade reduzida de aprender e exercer atividades do dia a dia; problemas motores e de equilíbrio; dificuldades de se alimentar, como dificuldade para engolir; deficiência auditiva; problemas de visão; além de distúrbios endócrinos. Nos Quadros 1, 2 e 3 são mostrados os principais achados clínicos e de imagem para a SCZ no pré-natal, até o 1º mês de vida e após esse período, respectivamente (BRASIL, 2017; FREITAS *et al.*, 2020; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; PIRES *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2020; VILLAR *et al.*, 2014).

QUADRO 1 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika durante o pré-natal

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações do sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Microencefalia/microcefalia • Alterações de fossa posterior: dismorfismo de <i>vermis cerebelar</i> • Ventriculomegalia • Hidrocefalia • Calcificações cerebrais disseminadas • Disgenesia de corpo caloso • Esquizencefalia/porencefalia • Hipoplasia do córtex • Lisencefalia
Dismorfias craniofaciais	<ul style="list-style-type: none"> • Desproporção craniofacial • Face plana • Microftalmia • Retrognatia • Occipital proeminente • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo
Outras alterações	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do volume amniótico (polidrâmio) • Retardo do crescimento intrauterino

Fonte: DASNT/SVS/MS.

* Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

QUADRO 2 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika do nascimento até o 1º mês de vida

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações do sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificações cerebrais • Alterações no desenvolvimento cortical cerebral • Simplificação do padrão de giros e sulcos cerebrais/polimicrogiria • Ventriculomegalia/dilatação ventricular • Alterações do padrão de fossa posterior • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e corpo caloso
Alterações oculares ou auditivas	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações retinianas atróficas • Alterações do nervo óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar) • Alteração da função visual • Alterações auditivas • Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) • Movimentos oculares anormais
Alterações neuropsicomotoras	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações do tônus muscular • Alteração de postura • Exagero dos reflexos primitivos • Hiperexcitabilidade • Hiperirritabilidade • Crises epiléticas • Dificuldades de sucção e de deglutição/disfagia
Achados clínicos dismorfológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia • Desproporção craniofacial • Deformidades articulares e de membros • Microftalmia • Retrognatia • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo • Occipital proeminente
Alterações musculoesqueléticas	<ul style="list-style-type: none"> • Limitação do movimento de articulações maiores (artrogripose) e dos dedos da mão (camptodactilia)

Fonte: DASNT/SVS/MS.

* Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

QUADRO 3 – Principais achados clínicos e de imagem para a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika após o 1º mês do nascimento

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações físicas	<p>Mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desproporção craniofacial • Microcefalia • Luxação congênita de quadril <p>Raramente:</p> <p>Alteração na genitália – criptorquidia</p>
Alterações do sistema nervoso	<p>Mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calcificações cerebrais • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e do corpo caloso • Alteração do padrão de sulcos e giros • Ventriculomegalia
Alterações oculares ou auditivas	<p>Mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterações auditivas detectadas através dos exames BERA/EOA • Alterações visuais (desatenção visual/estrabismo/manifestos/nistagmo) • Alterações visuais detectadas através do mapeamento de retina/reflexo olho vermelho/fotodocumentação digital da retina (RetCam) <p>Frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterações auditivas (perda auditiva sensorineural unilateral ou bilateral) <p>Raramente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microftalmia • Catarata • Glaucoma
Alterações funcionais	<p>Mais frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refluxo gastresofágico/disfagia • Epilepsia/espasmos • Irritabilidade • Hipertonia • Hipertonia/persistência dos reflexos arcaicos (RTCA)

Fonte: DASNT/SVS/MS.

* Para identificação de alguns desses achados, são necessários exames especiais para além dos exames preconizados como de rotina do pré-natal.

DIAGNÓSTICO

▶ DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Para realização do diagnóstico laboratorial específico, faz-se necessária uma avaliação clínico-epidemiológica criteriosa do caso investigado, uma vez que ela permitirá a definição do tipo de amostra e do método diagnóstico mais adequados. Os exames que podem ser solicitados para o diagnóstico laboratorial de casos suspeitos de infecção pelo vírus Zika são:

- RT-qPCR para ZIKV.
- Sorologia para detecção de anticorpos contra o ZIKV (imunoglobulinas classes M ou G).
- Teste rápido para detecção de anticorpos contra o ZIKV (imunoglobulinas classes M ou G).
- Ensaio imunoenzimático (ELISA).

Exames inespecíficos

Os exames inespecíficos podem ser solicitados, a fim de se complementar a investigação e a classificação dos casos. São eles:

- Hemograma.
- Dosagem sérica de AST/TGO e ALT/TGP.
- Dosagem sérica de bilirrubinas direta e indireta.
- Dosagem de ureia e creatinina.
- Dosagem sérica de lactato desidrogenase e outros marcadores de atividade.
- Dosagem inflamatória (proteína C reativa, ferritina).

▶ DIAGNÓSTICO CLÍNICO OU POR IMAGEM

Os seguintes exames são recomendados para diagnóstico por imagem:

- Ultrassonografia obstétrica (USG): recomendada para identificação de fetos com microcefalia e outras anomalias congênitas durante a gestação. É indicada para gestantes, como rotina do acompanhamento pré-natal, no primeiro trimestre da gestação. A segunda ultrassonografia obstétrica será feita a partir da avaliação do profissional de saúde que acompanha a gestante, considerando-se o contexto epidemiológico de exposição das gestantes a agentes infecciosos potencialmente envolvidos com o desenvolvimento de anomalias congênitas.
- Ultrassonografia transfontanela (US-TF): indicada para crianças com suspeita de exposição congênita ao ZIKV, com fontanela aberta (até aproximadamente 6 meses), que nasceram aparentemente sem alterações morfológicas (exemplo: sem microcefalia).
- Tomografia computadorizada de crânio (TCC) sem contraste: para RNs com microcefalia e para aqueles sem microcefalia em que, após a US-TF, ainda persista dúvida diagnóstica, ou conforme indicação clínica.

- Fundoscopia ou oftalmoscopia: recomendadas para identificação de alterações do nervo óptico ou da retina, pois algumas crianças expostas ao ZIKV durante a gestação, mas sem microcefalia, podem apresentar essas alterações.

▶ DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO

A partir da anamnese e do exame físico completo, aliado à análise do cenário epidemiológico do local de residência, é possível estabelecer o diagnóstico clínico-epidemiológico da SCZ. As manifestações clínicas e as características dos exames de imagem da doença são descritas no tópico 2: “Manifestações clínicas e complicações”.

▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sempre que houver recomendação clínica e epidemiológica da continuidade da investigação, deve-se realizar o diagnóstico diferencial das infecções STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus ou herpes vírus), das arboviroses dengue e chikungunya, e de outros agentes infecciosos, de acordo com a capacidade operacional local. Caso a criança apresente anomalia(s) congênita(s) e a investigação dos agentes infecciosos se esgote, outros exames complementares para diagnóstico diferencial poderão ser realizados de acordo com a capacidade operacional do Sistema Único de Saúde (SUS).

O principal diagnóstico diferencial com outras infecções congênicas do grupo STORCH se dá em relação à infecção congênita por citomegalovírus (CMV). O CMV também pode causar microcefalia congênita e calcificações intracranianas muito parecidas com àquelas causadas pelo ZIKV. Como o exame para detecção do CMV não faz parte da rotina de exames pré-natais e a maioria das grávidas não tem sintomas associados à doença, a pesquisa deve ser feita sempre que houver o nascimento de uma criança com microcefalia.

Alterações genéticas cromossômicas e gênicas também são causa importante de microcefalia grave. Assim, deve-se sempre investigar se a criança não apresenta outras anomalias associadas. Na presença de outras alterações morfológicas externas ou internas, pode ser feita a investigação genética. As doenças raras já fazem parte de políticas de saúde no SUS, e existem centros de referência designados para sua avaliação na rede.

Também é importante considerar que muitas microcefalias leves podem não estar associadas a nenhuma infecção ou síndrome congênita, sendo parte de variações familiares e tendo ótimo prognóstico. Nesses casos, a imagem cerebral é de grande importância para o diagnóstico diferencial.

TRATAMENTO

A assistência às crianças acometidas pela SCZ deve ser direcionada às anomalias congênicas e às alterações funcionais observadas. Quanto mais precoces forem a detecção e a intervenção, seja clínica, cirúrgica ou reabilitadora, melhor será o prognóstico da criança.

As crianças acometidas por essa síndrome devem ter o acompanhamento ambulatorial ou domiciliar por uma equipe multiprofissional, para garantir seu máximo desenvolvimento. Em uma equipe multiprofissional, destacam-se pediatras neonatologistas, geneticistas, enfermeiros, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, neurologistas, oftalmologistas, otorrinolaringologistas, entre outros, a depender da necessidade.

O acompanhamento psicossocial da família é também muito importante, pela ruptura da organização familiar que o nascimento de uma criança com síndrome grave pode causar, especialmente nas famílias em situação social vulnerável.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

▶ OBJETIVOS

- Notificar e investigar todos os casos e óbitos suspeitos da SCZ.
- Monitorar o perfil epidemiológico da SCZ.
- Detectar precocemente surtos da SCZ.
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas sobre a SCZ.
- Recomendar medidas de prevenção e controle da SCZ.

▶ DEFINIÇÃO DE CASO

Suspeito

Serão considerados como casos suspeitos:

Feto durante o pré-natal

Todo feto (a partir da oitava semana até o nascimento) que, durante a gestação, apresente um ou mais dos seguintes critérios:

Critério de imagem

- Exame de imagem com presença de calcificações cerebrais.
- Exame de imagem com presença de alterações ventriculares.
- Exame de imagem com pelo menos dois dos sinais mais frequentes (Quadro 1).

Critério laboratorial

- Mãe apresentando resultado laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika durante a gestação.

Recém-nascido com até 48 horas de vida

Todo RN que, nas primeiras 48 horas de vida, enquadre-se em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério antropométrico

- Circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a curva de crescimento do InterGrowth (disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>), de acordo com a idade gestacional ao nascer e sexo.

Critério clínico/imagem

- Desproporção craniofacial (microcrania em relação à face).

- Malformação articular dos membros (artrogripose), quando não houver outra causa conhecida, com histórico de suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.
- Ultrassonografia com padrão alterado durante a gestação (Quadro 2).

Recém-nascido ou criança após as primeiras 48 horas de vida

Todo RN ou criança que, após as primeiras 48 horas de vida, enquadre-se em um ou mais dos seguintes critérios:

Critério antropométrico

- Circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão, segundo a curva de crescimento do InterGrowth (Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>), de acordo com a idade e o sexo.

Critério clínico

- Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face).
- Malformação articular dos membros (artrogripose).
- Observação da persistência de duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas quando não houver outra causa conhecida, independentemente do histórico materno.
- Duas ou mais manifestações neurológicas, visuais ou auditivas, mesmo não persistentes, cuja mãe apresentou histórico de suspeita/confirmação de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.
- Alteração do crescimento/desenvolvimento neuropsicomotor (escala de Denver), sem causa definida, com histórico de suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.

Óbito fetal ou natimorto

Todo óbito fetal (antes da expulsão ou da extração completa do corpo da mãe) ou natimorto (que, depois da separação, não respirar nem apresentar outro sinal de vida, como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária) que apresente um ou mais dos seguintes critérios:

Critério antropométrico

- Circunferência craniana menor ou igual a -2 desvios-padrão para idade gestacional e sexo, de acordo com tabela do InterGrowth (disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>), obtida durante a gestação por meio de ultrassonografia ou mensurada logo após o parto.

Critério clínico

- Desproporção craniofacial (macro ou microcrania em relação à face).
- Malformação articular dos membros (artrogripose).
- Relato de exantema e/ou febre sem causa definida durante a gestação.

Critério laboratorial

- Quando a gestante ou mãe apresentar resultado de exame laboratorial positivo ou reagente para o vírus Zika, realizado durante a gestação ou dentro das primeiras 48 horas após o parto.

Óbito neonatal precoce

Todo óbito neonatal precoce, ocorrido antes do 7º dia de vida, que apresente um ou mais dos seguintes critérios:

- Relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação.
- Quando a mãe apresentar resultado de exame laboratorial positivo ou reagente para Zika, realizado durante a gestação ou dentro das primeiras 48 horas após o parto.

Provável

Serão considerados como prováveis casos de SCZ todos os RNs, crianças, fetos, natimortos e óbitos que possuírem dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou exame clínico) apresentados nos Quadros 1, 2 e 3, de mães COM relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação E sem resultado laboratorial para o vírus Zika, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN; OU com resultado laboratorial inconclusivo para o vírus Zika realizados em amostra da mãe ou do RN, E resultado inconclusivo ou negativo para pelo menos um STORCH.

Confirmado

Será considerado como confirmado para a SCZ o caso que apresentar os sinais e sintomas (em exames de imagens ou exame clínico) sistematizados nos Quadros 1, 2 e 3, nas seguintes condições:

- **Recém-nascido:** resultado positivo ou reagente no RT-qPCR ou para IgM para o ZIKV (considerando a coleta até o 8º dia de vida, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos 1 STORCH E dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) apresentados nos Quadros 2 e 3.
- **Feto:** de gestante com resultado positivo ou reagente para o ZIKV no teste com melhor desempenho, se cumpridas as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos 1 STORCH em amostra da gestante E com exame de imagem apresentando duas ou mais alterações, conforme o Quadro 1.

Será considerado como confirmado para Zika o óbito notificado que apresentar uma ou mais das seguintes condições:

- **Natimorto ou óbito após o nascimento:** resultado positivo ou reagente para o ZIKV em amostra do natimorto ou RN no teste com melhor desempenho, se cumpridas as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.) E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos 1 STORCH em amostra da mãe, natimorto ou RN, desde que afastadas outras causas de óbito; OU natimorto ou RN com fenótipo ou com exame de imagem compatível com a SCZ, cujo exame laboratorial não foi possível realizar ou com resultado inconclusivo para ZIKV em amostra desse ou da mãe (amostras coletadas ainda na gestação ou em até 48 horas após o parto), desde que afastadas outras causas de óbito.
- **Óbito fetal:** gestante com resultado positivo ou reagente para o ZIKV no teste com melhor desempenho, se cumpridas as exigências de qualidade para realização do teste (momento da coleta, tipo de material, processamento etc.), a partir de amostras colhidas durante a gestação E resultado negativo ou inconclusivo para pelo menos 1 STORCH em amostra da gestante.

Descartado

Todo caso que cumpre a definição de suspeito e que, após investigação, não se enquadrar nas definições de confirmado, provável, inconclusivo ou excluído/inativo.

Excluído/inativo

Todo caso notificado que não cumprir qualquer definição de caso para notificação ou que estiver duplicado ou tiver sido notificado apenas para teste de digitação. Esse caso não deve entrar na contabilidade da série temporal de casos.

Inconclusivo

Todo caso suspeito em que não seja possível realizar a investigação etiológica, por motivo de recusa ou por não ser possível encontrá-lo após três tentativas, durante a investigação, e cujos resultados laboratoriais e informações disponíveis não permitam classificá-lo em outra categoria.

▶ NOTIFICAÇÃO

A SCZ é um agravo de notificação compulsória em todo o território nacional. Todos os casos que atenderem às definições previamente citadas deverão ser registrados no formulário eletrônico Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp), disponível no endereço: <http://www.resp.saude.gov.br/microcefalia#/painel>. Além disso, também devem ser registrados em sistemas de informação oficiais, conforme apresentado no Quadro 4.

QUADRO 4 – Local do registro das notificações de casos de síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika

LOCAL DE REGISTRO DAS NOTIFICAÇÕES	MOMENTO DA IDENTIFICAÇÃO DO CASO		
	PRÉ-NATAL	AO NASCER	NA PUERICULTURA
Registro de Eventos de Saúde Pública (Resp)	<ul style="list-style-type: none"> Feto. Aborto. Óbito fetal. 	<ul style="list-style-type: none"> Natimorto. RN com microcefalia (perímetro cefálico com menos de -2 desvios-padrão para idade e sexo, segundo o InterGrowth – disponível em: https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/) e/ou outras anomalias congênitas compatíveis com a SCZ. 	<ul style="list-style-type: none"> RN. Criança. Óbito neonatal precoce.
Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc)		<ul style="list-style-type: none"> Crânio pequeno congênito, definido por um perímetro cefálico abaixo de -3 desvio-padrão das curvas apropriadas para idade e sexo, segundo o InterGrowth (disponível em: https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/). Excluir microcefalia associada com anencefalia e cefalocele. Anomalias congênitas compatíveis com a SCZ, conforme manual do sistema (disponível em: http://svs.aids.gov.br/dantps/cgiae/sinasc/documentacao/). 	

continua

conclusão

LOCAL DE REGISTRO DAS NOTIFICAÇÕES	MOMENTO DA IDENTIFICAÇÃO DO CASO		
	PRÉ-NATAL	AO NASCER	NA PUERICULTURA
Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)	Gestante com suspeita ou confirmação de infecção pelo ZIKV.	Gestante com suspeita ou confirmação de infecção pelo ZIKV.	<ul style="list-style-type: none"> Mãe com suspeita ou confirmação de infecção pelo ZIKV durante a gestação. RN ou criança suspeita ou confirmada.
Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)		<ul style="list-style-type: none"> Natimorto. Óbito. 	Óbito.
Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL)	Gestante com suspeita ou confirmação de infecção pelo ZIKV.	RN com microcefalia e/ou outras anomalias congênitas compatíveis com a SCZ.	
e-SUS Atenção Básica		<ul style="list-style-type: none"> Feto. Aborto. Óbito fetal/natimorto. RN com microcefalia (menos de 2 desvios-padrão para idade e sexo, segundo o InterGrowth – disponível em: https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/) e/ou outras anomalias congênitas compatíveis com a SCZ. 	<ul style="list-style-type: none"> RN. Criança. Óbito neonatal precoce.

Fonte: DASNT/SVS/MS.

Registro e codificação

Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc):

No Sinasc não existe nenhum código específico habilitado para SCZ. Desse modo, para um RN diagnosticado ou suspeito para SCZ, recomenda-se ao médico descrever no Bloco VI, campo 41, da Declaração de Nascido Vivo (DNV), a SCZ com todas as anomalias congênitas identificadas ao nascimento.

Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM):

- Caso o óbito/óbito fetal/natimorto tenha diagnóstico confirmado para SCZ, recomenda-se ao médico registrar a SCZ na Parte I da Declaração de Óbito (DO), na última linha do atestado, quando a SCZ contribui diretamente para a cadeia do óbito. As anomalias características da SCZ (Quadros 1, 2 e 3) que contribuíram diretamente para a cadeia do óbito também devem ser registradas nas outras linhas da Parte I do atestado. As outras anomalias, se houver, características da SCZ, que não contribuíram diretamente para cadeia do óbito, devem ser registradas na Parte II da DO.

- Quando um indivíduo é diagnosticado com SCZ, mas a síndrome não contribuiu diretamente para a cadeia do óbito, recomenda-se ao médico registrar a SCZ na Parte II da DO.
- Se, no momento do preenchimento da DO, a causa da morte ainda não estiver esclarecida para SCZ (caso suspeito), o médico deverá registrar as anomalias características da SCZ na Parte I da DO, se tais anomalias tiverem contribuído para a cadeia de óbito; OU na Parte II do atestado, se não tiverem contribuído diretamente para a cadeia do óbito.
- Embora o código P35.4 (*congenital zika virus disease* – doença congênita do vírus Zika) não esteja presente na versão da CID-10 vigente no Brasil, o SIM foi adaptado para permitir a sua inclusão. Portanto, recomenda-se aos codificadores utilizarem esse código para a notificação de óbitos nos quais a SCZ contribuiu direta ou indiretamente para o óbito.

▶ INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

A investigação dos casos e óbitos por SCZ proporciona uma sistematização da assistência de acordo com as necessidades de cada RN ou criança, a partir do fortalecimento dos achados da vigilância e do fornecimento de um diagnóstico completo.

Roteiro para investigação epidemiológica

O processo de investigação dos casos e dos óbitos notificados é composto por três etapas distintas e complementares: a primeira, para identificar se o caso ou o óbito é decorrente de processo infeccioso durante a gestação; a segunda, para identificar, de forma ampliada e complementar, o diagnóstico da criança; e a terceira, para acompanhar os dados assistenciais das crianças notificadas.

A ficha eletrônica de notificação dos casos suspeitos de SCZ, localizada no Resp, contém os elementos essenciais a serem coletados. Todos os seus campos devem ser criteriosamente preenchidos. Outras observações podem ser incluídas, conforme as necessidades e as peculiaridades de cada situação.

Identificação do paciente

Deve-se preencher todos os campos da ficha de notificação, relativos aos dados para identificação da gestante ou puérpera, identificação do nascido vivo e local de ocorrência.

Coleta de dados clínicos e epidemiológicos

É necessário consultar o prontuário da gestante/puérpera e da criança e entrevistar profissionais da equipe que realizaram assistência para complementação das informações clínicas sobre o caso.

Dados clínicos ou imagem

Recomenda-se que seja investigado e registrado todo o histórico referente aos seguintes tópicos:

- Antecedentes maternos (infecções intrauterinas, insuficiência placentária, acompanhamento pré-natal, número de abortos prévios, doenças maternas preexistentes, relato de exantema durante a gestação).
- Medicamento(s) utilizado(s) durante a gravidez.
- Sinais e sintomas clínicos sugestivos de infecção durante a gestação pelo ZIKV, sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus, além da informação sobre resultados de exames laboratoriais, incluindo em qual trimestre a infecção ocorreu.

- Suspeita clínica (sinais e sintomas) de infecção pelo ZIKV; contato com fluidos corporais de pessoas com suspeita de infecção pelo ZIKV; receptoras de sangue ou hemoderivados durante a gestação; e caso a USG do feto apresente alteração no seu padrão.
- Presença de exantema ou de outros sinais e sintomas sugestivos de infecção.
- Antecedentes familiares (transtornos genéticos, microcefalia).
- Relato de atrasos ou aceleração dos marcos do desenvolvimento da criança.
- Exame físico e neurológico da criança.
- Informações relativas aos exames de imagem (ultrassonografia obstétrica, ultrassonografia transfontanela, tomografia computadorizada de crânio, ressonância magnética e fundoscopia).

Dados laboratoriais

Recomenda-se que sejam investigados e registrados os dados laboratoriais.

Dados epidemiológicos

Recomenda-se que seja investigado e registrado o histórico referente às seguintes exposições:

- Exposição a substâncias tóxicas com potencial teratogênico (drogas ilícitas, álcool, tabagismo, inseticidas e cosméticos, entre outras).
- Exposição à radiação ionizante.

Para confirmar a suspeita diagnóstica

A confirmação da suspeita diagnóstica se dá com base no exame clínico, nos exames de imagem e exames laboratoriais, conforme discutido nos tópicos anteriores neste capítulo.

Para identificação da área de transmissão

É necessário que, após identificação de caso suspeito para SCZ, seja realizada visita ao local de residência e verificado se corresponde a uma área de provável transmissão da doença (focos de *Aedes aegypti*).

Coleta e remessa de material para exames

Em casos suspeitos, as instruções para coleta de amostras para diagnóstico laboratorial são:

- Recém-nascidos até o 8º dia de vida, com microcefalia ou alteração do sistema nervoso central, ou aqueles sem malformações evidentes ao nascer cujas mães tiveram diagnóstico confirmado de infecção por ZIKV (laboratorial ou clínico epidemiológico), deverão ter amostras de sangue e urina coletadas, simultaneamente, no momento do nascimento para realização do teste rápido, da sorologia ELISA IgM anti-Zika, sorologia ELISA IgM anti-Zika e RT-qPCR.
- Recém-nascidos após o 8º dia de vida e crianças de até 3 anos de idade, com microcefalia ou alteração do sistema nervoso central, mesmo que tardias, e que NÃO tiveram amostras coletadas nas primeiras 48 horas de vida, deverão também ter amostras de sangue e urina coletadas, simultaneamente, para realização do teste rápido e da sorologia ELISA IgM ou IgG anti-Zika para confirmação do resultado do teste rápido. O RT-qPCR deverá ser realizado quando a criança apresentar sintomas compatíveis com a infecção pelo vírus na fase aguda. Nesse caso, não será possível definir se a infecção pelo ZIKV é congênita ou adquirida.

- Toda gestante, independentemente da idade gestacional, que for suspeita de infecção pelo ZIKV e que atenda aos critérios previstos para realização do teste rápido, deve ter amostra coletada para realização de exames laboratoriais, na intenção de auxiliar o diagnóstico de síndrome congênita associada à infecção pelo ZIKV do feto/RN.

Análise de dados

Considerando-se as informações registradas nos diversos sistemas que podem ser fonte de dados para a SCZ – como Resp, Sinasc, SIM, Sinan e Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) –, recomenda-se que seja realizada a análise dos dados sistematicamente, para se permitir o monitoramento e a avaliação da magnitude do agravo, bem como orientação quanto às medidas que devem ser adotadas.

Encerramento de casos

Os casos de SCZ devem ser encerrados adequada e oportunamente no Resp, em até 180 dias. É necessário que todos os achados da investigação epidemiológica sejam minuciosamente avaliados, e a classificação final do caso deverá seguir os critérios descritos no item “Definição de caso”.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

▶ OBJETIVOS

Reduzir a ocorrência de casos de gestantes infectadas pelo ZIKV e, por conseguinte, diminuir o número de casos de crianças nascidas com SCZ ou de óbitos decorrentes dessa síndrome.

▶ ESTRATÉGIA

As ações de prevenção ao ZIKV estão voltadas para o combate ao mosquito *Aedes aegypti* e para a proteção individual. Essas ações devem ser priorizadas e estimuladas por meio da educação em saúde (MELO; SILVA; LA CORTE, 2019; RECIFE, 2020).

Ações para a população em geral

As ações prioritárias devem ser voltadas para:

- Eliminação de criadouros do vetor, mediante o uso de proteção de reservatórios de água para consumo humano e de animais, cuidados para evitar acúmulo de água (em pneus, garrafas etc.), limpeza de terrenos, descarte apropriado do lixo.
- Dispersão de inseticidas (fumacê) para as formas aladas do vetor, a ser realizada pelo órgão de controle da infestação vetorial segundo critérios técnicos.
- Redução da exposição ao mosquito com o uso de mosquiteiros, telas, repelentes e roupas que cubram a maior área possível da superfície corporal.

Ações para gestantes

Durante todo o período da gestação, as mulheres devem redobrar os métodos de prevenção ao ZIKV. As ações de prevenção devem ser voltadas para:

- Redução da exposição por via sexual, por meio do estímulo do sexo seguro na gestação, com o uso de preservativos masculino ou feminino.
- Redução da exposição das gestantes nos horários de pico de aparecimento do mosquito (amanhecer e anoitecer).
- Utilização de barreiras mecânicas, como roupas de manga comprida e calças, mosquiteiros e telas.
- Uso de repelente em áreas mais expostas do corpo, como as mãos, pescoço, rosto e todas as áreas que também podem ficar expostas.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional**: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_integradas_vigilancia_atencao_emergencia_saude_publica.pdf. Acesso em: 29 out. 2021.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Avaliação clínica e doença**: Zika virus. [S. l.]: CDC, 2019. Disponível em: <https://portugues.cdc.gov/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html>. Acesso em: 18 nov. 2020.

CHIU, C.-F. et al. The Mechanism of the Zika Virus Crossing the Placental Barrier and the Blood-Brain Barrier. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 11, p. 214, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00214>. Acesso em: 10 mar. 2021.

DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, [s. l.], v. 173, n. 4, p. 841–857, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38170>. Acesso em: 23 fev. 2021.

FRANÇA, G. V. A. de *et al.* Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 27, n. 2, p. e2017473, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000200315&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 18 nov. 2020.

FREITAS, D. A. *et al.* Congenital Zika syndrome: A systematic review. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 15, n. 12, p. e0242367, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242367>. Acesso em: 8 mar. 2021.

LIANG, B. *et al.* Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. **Virulence**, Londres, v. 10, n. 1, p. 768-775, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735503/pdf/kvir-10-01-1656503.pdf>. Acesso em: 18 nov. 2020.

MELO, V. A. D.; SILVA, J. R. S.; LA CORTE, R. Personal protective measures of pregnant women against Zika virus infection. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 53, p. 72, 2019. Disponível

em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/8VXsx5VFSQkdYgHvLqdYwdL/?lang=en&format=pdf>. Acesso em: 18 nov. 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications**. Washington, DC: OPAS, 2016. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

PIRES, L. *et al.* Microcephaly: investigation and diagnostic approach. **Residência Pediátrica**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 70-79, 2019. Disponível em: <http://residenciapediatrica.com.br/detalhes/359/microcefalia- semiologia e abordagem diagnostica>. Acesso em: 15 jan. 2021.

RECIFE (PE). Secretaria Municipal de Saúde. **Guia de apoio para profissionais da no contexto da Síndrome da Zika Congênita**. Recife: SES, 2020.

RIBEIRO, B. N. de F. *et al.* Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: What do we know so far?. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 314-322, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0098>. Acesso em: 18 nov. 2020.

ROBINSON, N. *et al.* Congenital Zika syndrome: Pitfalls in the placental barrier. [S. l.]: John Wiley and Sons Ltd, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.1985>. Acesso em: 10 mar. 2021.

SILVA, P. F. S. da. *et al.* Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: A cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. **BMC Pediatrics**, London, v. 20, n. 1, p. 472, 2020. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02331-2>. Acesso em: 15 jan. 2021.

VILLAR, J. *et al.* International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet (London, England)**, England, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

ZANLUCA, C.; DE NORONHA, L.; DUARTE DOS SANTOS, C. N. Maternal-fetal transmission of the zika virus: An intriguing interplay. *Tissue Barriers*, [s. l.], v. 6, n. 1, p. e1402143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1402143>. Acesso em: 10 mar. 2021.

ZORRILLA, C. D. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *Journal of Infectious Diseases*, [s. l.], v. 216, n. Suppl 10, p. S891–S896, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix448>. Acesso em: 10 mar. 2021.