

ARBOVIROSES

As arboviroses são transmitidas pelo mosquito do gênero Aedes, especialmente, a espécie Ae.aegypti. São consideradas um dos principais problemas de saúde pública no mundo, sendo a dengue a doença de maior relevância nas Américas.

Essas arboviroses apresentam como agente etiológico: o vírus dengue (DENV), que possui quatro sorotipos; o vírus chikungunya (CHIKV), um arbovírus artrítogênico; o vírus Zika (ZIKV) que se mostrou potencialmente teratogênico, estando associado a casos graves de malformações congênitas.

Essas arboviroses, 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.

AGENTES ETIOLÓGICOS

O DENV é um vírus de RNA pertencente ao gênero Flavivirus e família Flaviviridae. São conhecidos quatro sorotipos virais (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), cada qual apresentando distintos genótipos e linhagens. Com base nessa classificação, há de três a cinco grupos geneticamente diferentes dentro de cada sorotipo.

Sabe-se que o vírus evoluiu com o passar do tempo e essa evolução contribuiu para o aumento da virulência nos seres humanos e sua distribuição no mundo (PINHO, 2013).

Assim como o DENV, o ZIKV é um vírus de RNA que pertence ao gênero Flavivirus, com duas linhagens virais descritas: a africana, subdividida em ocidental e oriental; e a asiática (FABRI, 2018). Existe a hipótese de que as cepas virais que se tornaram endêmicas surgiram após alteração genética no vírus da cepa Asiática, introduzida do Brasil em 2015 (MUSSO; GUBLER, 2016).

O CHIKV, que também é um vírus de RNA, pertence ao gênero Alphavirus e família Togaviridae. Possui quatro genótipos: Oeste Africano, Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), Asiático e Oceano Índico (IOL). No Brasil, até o momento, foram detectados os genótipos: Asiático e ECSA (PETERSEN;

VETORES

Os mosquitos do gênero *Aedes*, pertencentes ao subgênero *Stegomyia*, estão envolvidos na transmissão de dengue, chikungunya e Zika, sendo que o *Ae.aegypti* é a principal espécie envolvida.

Por ser uma espécie cosmopolita, está amplamente distribuída e disseminada em território nacional, principalmente, em ambientes urbanos.

A espécie *Ae.albopictus* é responsável pela transmissão de DENV no continente asiático. Embora esteja presente nas Américas, até o momento, ainda não existe associação desse vetor na transmissão das arboviroses.

MODO DE TRANSMISSÃO

Dengue, chikungunya e Zika podem ser transmitidos aos humanos por via vetorial, vertical e transfusional. A principal forma é a vetorial que ocorre pela picada de fêmeas de *Ae.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).

Existem registros de transmissão vertical em humanos (gestante-feto) para essas arboviroses, no entanto, são raros os relatos dessa via de transmissão em relação à dengue. Se tratando de 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 por chikungunya é rara.

Em relação à Zika, a transmissão vertical pode ocorrer em diferentes idades gestacionais e resultar em amplo espectro de malformações no feto, incluindo aborto (BRITO; CORDEIRO, 2016; YIN et al., 2016).



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 ZIKV (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) (WHO, 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.

Essas arboviroses, também, podem ser transmitidas por via transfusional. Além dessas três formas de transmissão, 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; SAKKAS et al., 2018). Embora a transmissão sexual do ZIKV esteja bem documentada, seu impacto na transmissão global da doença permanece baixo (VOUGA et al., 2019).

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.

Em relação ao DENV, o PII 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.

O PII do 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 PII do 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 *Ae.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 (WHO, 2009). Em relação ao DENV e ao ZIKV, o PIE varia de 8 a 14 dias; para o CHIKV, o período é menor, de três a sete dias.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade ao DENV no indivíduo é universal, portanto, 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, 2016b).

À luz dos conhecimentos atuais, acredita-se que a imunidade desenvolvida para o 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 ZIKV (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2017).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

a) Manifestações clínicas de dengue

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. Entretanto, uma parte deles pode evoluir para formas graves, inclusive óbitos (BRASIL, 2016).

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

Fase febril

Nesta fase, a primeira manifestação é a febre, geralmente acima 38°C (podendo variar também entre 39°C e 40°C), de início abrupto e com duração de dois a sete dias, associada a cefaleia, adinamia, astenia, mialgia, artralgia e dor retro-ocular. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia também podem se fazer presentes, havendo ocorrência desta última em um percentual significativo dos casos.

O exantema, presente em grande parte dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo face, tronco e membros, não poupando regiões palmares e plantares, também, podendo 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.

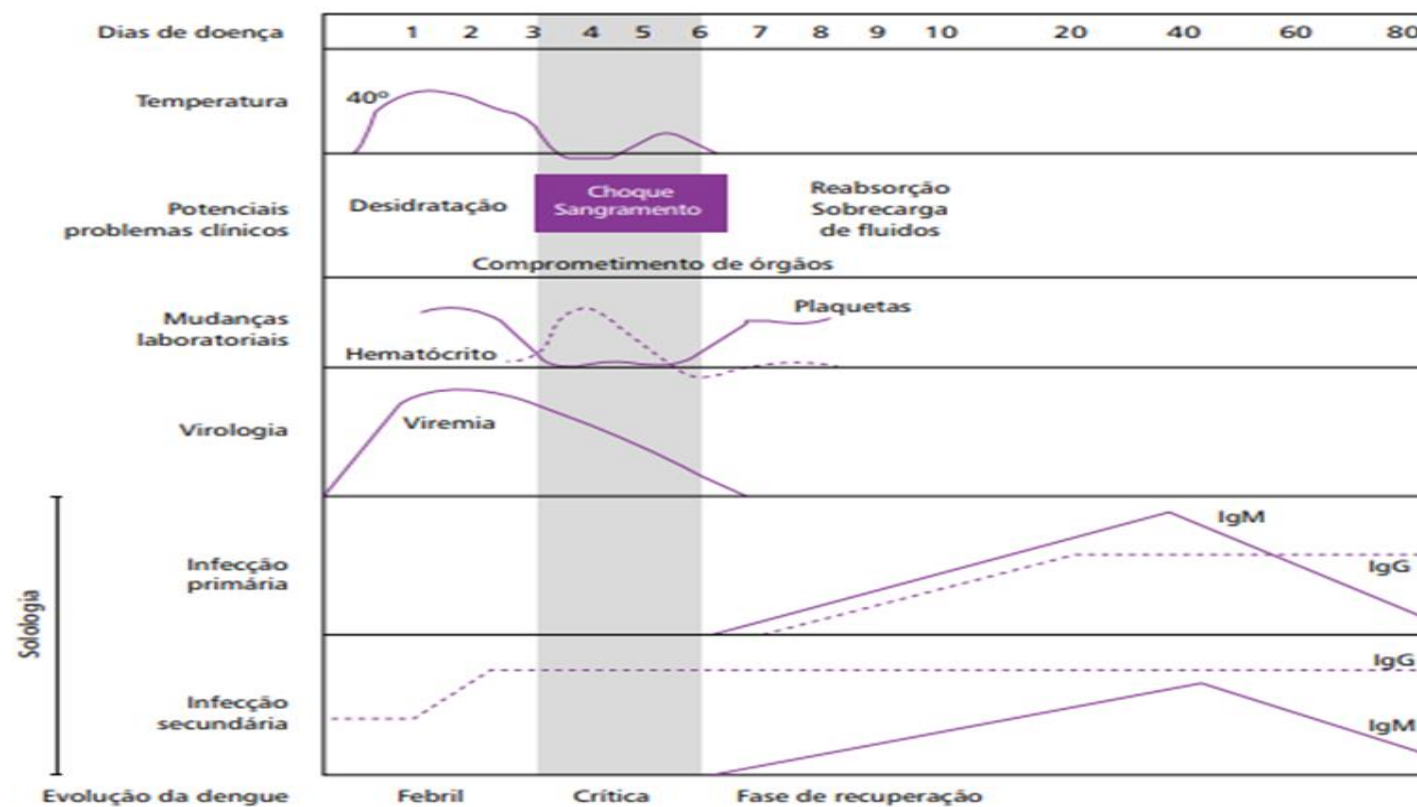
Fase crítica

A fase crítica tem início com o declínio da febre, 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. 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. Os sinais de gravidade, que caracterizam dengue grave, são o choque por extravasamento plasmático, hemorragias graves e disfunção grave de órgãos.

Os sinais de alarme e gravidade podem levar o paciente a choque grave e óbito.

Medidas diferenciadas de manejo clínico e observação do paciente devem ser tomadas imediatamente, diante da percepção de sinais de alarme e gravidade.

FIGURA 1 – Evolução clínica e laboratorial da dengue

Fonte: World Health Organization, 2009, com adaptações.

Dengue com sinais de alarme

Os sinais de alarme devem ser pesquisados na conduta clínica e a população deve ser orientada a procurar o serviço de saúde imediatamente na ocorrência deles. Os sinais de alarme são causados, prioritariamente, pelo aumento da permeabilidade vascular, que demonstra o deterioramento da condição clínica do paciente, podendo evoluir para choque devido ao extravasamento de plasma.

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

Dengue grave

As formas graves de dengue podem manifestar-se com extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos, com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica como no coração, pulmões, rins, fígado e no sistema nervoso central (SNC).

O quadro clínico é semelhante ao observado no comprometimento desses órgãos por outras causas. Derrame pleural e ascite podem ser clinicamente detectáveis, em função da intensidade do extravasamento e da quantidade excessiva de fluidos infundidos. O extravasamento plasmático também pode ser percebido pelo aumento do hematócrito, quanto maior sua elevação maior será a gravidade, pela redução dos níveis de albumina e por exames de imagem.

Choque: ocorre quando um volume crítico de plasma é perdido através do extravasamento, o que geralmente ocorre entre os dias quatro ou cinco (com intervalo entre três e sete dias) de doença, podendo ser precedido por sinais de alarme. O período de extravasamento plasmático e choque leva de 24 a 48 horas, devendo a equipe assistencial estar atenta à rápida mudança das alterações hemodinâmicas. É de rápida instalação e curta duração, podendo levar o paciente ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas após instalado.

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).

Hemorragias graves: em alguns casos pode ocorrer hemorragia massiva sem choque prolongado sendo considerado um critério de dengue grave. Esse tipo de hemorragia, quando é do aparelho digestivo, é mais frequente em pacientes com histórico de úlcera péptica ou gastrite.

No entanto, as hemorragias do aparelho digestivo, também, podem acontecer devido à ingestão de ácido acetil salicílico (AAS), anti-inflamatórios não esteroides (Aines) e anticoagulantes. Estes casos não estão obrigatoriamente associados à trombocitopenia e à hemoconcentração.

Disfunções graves de órgãos: o grave comprometimento orgânico, como hepatites, encefalites ou miocardites, pode ocorrer sem o concomitante extravasamento plasmático ou choque. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade.

O acometimento grave do sistema nervoso pode ocorrer no período febril ou, mais tardiamente, na convalescença e tem sido relatado com diferentes formas clínicas: meningite linfomonocítica, encefalite, síndrome de Reye, polirradiculoneurite, polineuropatias, SGB e encefalite. É importante ressaltar que os agravos neurológicos associados à infecção por arbovírus devem ser notificados conforme o Sistema de Vigilância Sentinela de Doenças Neuroinvasivas por Arbovírus (BRASIL, 2017c)

Fase de recuperação

A 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, esse processo de reabsorção é continuado 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.

É importante ressaltar que 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.

Dengue em gestantes

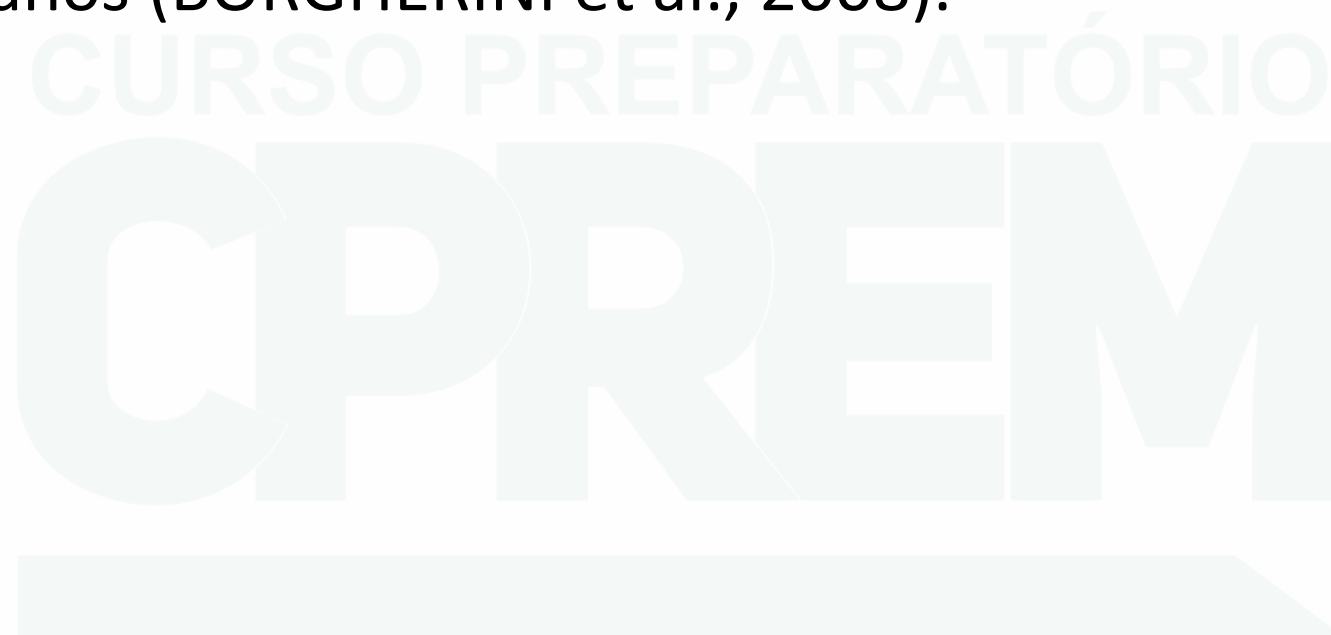
Devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue e necessitam de observação rigorosa, independentemente da gravidade da doença. O médico deve estar atento aos riscos para a mãe e o conceito. Em relação à mãe, os riscos da infecção estão principalmente relacionados ao aumento de sangramentos 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.

Manifestações clínicas de chikungunya

A doença no paciente pode evoluir em três fases: febril ou aguda, pós-aguda e crônica. A fase aguda tem duração de 5 a 14 dias. A fase pós-aguda tem um curso de até três meses. Caso os sintomas persistam 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).



Fase aguda

Também conhecida como fase febril, é caracterizada principalmente por febre alta de início súbito ($>38,5^{\circ}\text{C}$) 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, 2017d).

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, 2017d).

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda, podendo estar acompanhada de edema do membro afetado. Normalmente, a 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 periarticular, 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, 2017d).

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, 2017d).

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, 2017d).

Cabe ressaltar que na fase aguda é observada a descompensação de comorbidades. Além disso, 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

Na fase pós-aguda, normalmente, a febre geralmente desaparece (no entanto, existem relatos na literatura e recorrência da febre). 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. A 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.

Pode-se 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% dos 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 ocorre, 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 temporomandibulares 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 (vasoconstrição de vasos sanguíneos, principalmente os periféricos, que resulta na redução do fluxo sanguíneo e cianose da pele, após exposição ao frio, ou situação de estresse extremo), alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. A fase crônica pode ter tempo de duração superior a quatro anos.

Formas atípicas e graves de chikungunya

As manifestações atípicas de chikungunya são caracterizadas pelo surgimento de manifestações clínicas menos frequentes, conforme descrito no Quadro 1 (BRASIL, 2014; GODAERT et al., 2017a).

Um caso atípico é considerado grave quando requer hospitalização.

QUADRO 1 – Manifestações de formas atípicas de chikungunya

SISTEMA/ÓRGÃO	MANIFESTAÇÕES
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, SGB, síndrome cerebelar, paresias, 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: Rajapakse et al., 2010, com adaptações.

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, considerados grupos específicos para o manejo e diagnóstico laboratorial da doença. Para mais informações, consultar: Chikungunya: manejo clínico (BRASIL, 2017d).

As manifestações atípicas e as doenças associadas listadas anteriormente estão relacionadas ao maior risco de evolução para o óbito, por isso, esses grupos devem preferencialmente ser encaminhados para diagnóstico laboratorial por métodos diretos e devem ter prioridade na assistência e investigação dos casos.

Todo paciente que apresentar sinais clínicos e/ou laboratoriais que indiquem a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) ou risco de morte deve ser considerado como forma grave da doença.

Em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos apresentados durante a infecção pelo CHIKV, o diagnóstico específico e o diagnóstico diferencial são importantes para fins de vigilância.

c) Manifestações clínicas de Zika

A infecção pelo ZIKV pode apresentar ou não sintomas. 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 ser comumente caracterizada pelas seguintes manifestações: exantema (geralmente pruriginoso e maculopapular craniocaudal) de início precoce, conjuntivite não purulenta, artralgia, edema periarticular, cefaléia, linfonodomegalia, astenia e mialgia. A febre pode ser baixa ($\leq 38,5^{\circ}\text{C}$) ou ausente (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).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial de arboviroses pode ser realizado por meio de técnicas laboratoriais que correspondem a métodos diretos e indiretos.

É importante observar que, em razão da semelhança entre alguns sinais e sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de a suspeita inicial ser dengue, que a testagem seja iniciada por métodos diretos em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas (BRASIL, 2021).

Embora a oportunidade de amostras laboratoriais para métodos diretos mais adequados seja até o 5º dia de sintomas, amostras de urina podem ser utilizadas para confirmar a infecção viral até o 15º dia. 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 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 em amostras coletadas até o quinto dia de início de sintomas, 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 (BRASIL, 2021).

O diagnóstico laboratorial específico na fase crônica da infecção pelo CHIKV é feito por meio da sorologia.

Exames específicos

Métodos diretos

- Pesquisa de vírus (isolamento viral por inoculação em células e camundongos recém-nascidos).
- Pesquisa de genoma do vírus dengue, chikungunya e Zika por transcrição reversa seguida por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-qPCR).
- Para dengue, a proteína não estrutural 1 (NS1) é uma glicoproteína altamente conservada, presente em altas concentrações no soro de pacientes infectados pelo vírus, razão pela qual pode ser identificado logo após o surgimento dos sintomas na fase aguda da doença e antes do aparecimento de anticorpos específicos.

Métodos indiretos

- Pesquisa de anticorpos IgM e IgG por testes sorológicos (ensaio imunoenzimático – ELISA).
- Demonstração de soroconversão nos títulos de anticorpos por Inibição da Hemaglutinação (IH) (não reagente → reagente por IH).
- Alteração de 4x no título do Teste de Neutralização por Redução de Placas (PRNT) em amostras pareadas de fases convalescentes, sendo a primeira coleta a partir do 6º dia do início dos sintomas e a segunda coleta após 15 dias da primeira coleta.
- Anatomia patológica: estudo anatomopatológico seguido de histopatologia e pesquisa de antígenos virais por meio de imunohistoquímica (IHQ).

É importante ressaltar que a pesquisa de antígenos NS1, realizada pelo exame sorológico por ELISA para dengue, é recomendada para encerramento de casos.

Conforme as orientações técnicas vigentes emitidas por órgãos competentes, os testes rápidos imunocromatográficos (point-of-care test) de qualquer tipo, correspondem a testes de triagem, não sendo considerados como ferramentas para o encerramento de casos de arboviroses. Portanto, atualmente, os testes rápidos imunocromatográficos de pesquisa de antígeno NS1 não são adequados para encerramento de casos.

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.

Com relação à chikungunya, as alterações laboratoriais durante a fase aguda, são inespecíficas.

Leucopenia com linfopenia menor que 1.000 cels/mm³ é a observação mais frequente. A trombocitopenia inferior a 100.000 cels/mm³ pode ocorrer, sendo menos frequente que na dengue.

A velocidade de hemossedimentação e a proteína C reativa (PCR) 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). Ainda, 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 da chikungunya 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.

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial entre dengue, chikungunya e Zika

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

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 3 (BRASIL, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016b; 2017).

QUADRO 3 – 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.			

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.

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.

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.

TRATAMENTO DE ZIKA

Ainda não existe antiviral disponível para tratamento da infecção pelo ZIKV. 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.

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 à 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 por estas 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):

- 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 do manejo adequado e oportuno aos casos, evitando a ocorrência de novos óbitos.
- Fornecer indicadores epidemiológicos e entomológicos que apoiem o desenvolvimento das ações de controle dessas arboviroses, bem como, monitorar a situação em saúde e da gestão no território
- Realizar monitoramento para detecção oportuna da circulação viral de dengue, chikungunya e Zika, incluindo alerta para possíveis mudanças no padrão de circulação desses arbovírus.

Vigilância epidemiológica de dengue

Definição de caso

Caso suspeito de dengue

Indivíduo que resida em área onde se registrem casos de dengue ou que tenha viajado nos últimos 14 dias para área com ocorrência de transmissão ou presença de *Ae.aegypti*. Deve apresentar febre (alta, podendo variar de 38°C a 40°C), usualmente entre dois e sete dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

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

Também, pode ser considerado caso suspeito de dengue, 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 lipotimia.
- 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:

- ELISA NS1 reagente.
- Isolamento viral positivo.
- RT-qPCR detectável (até o quinto dia de início de sintomas da doença).
- Detecção de anticorpos IgM ELISA (a partir do sexto dia de início de sintomas da doença).
- 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.

Vigilância epidemiológica de chikungunya

Definições de caso

Caso suspeito de chikungunya

Paciente com febre de início súbito maior que 38,5°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 em tempo real (RT-qPCR) detectável.
- Sorologia IgM Reagente – em uma única amostra de soro durante a fase aguda (a partir do sexto dia) ou convalescente (15 dias após o início dos sintomas).

Vigilância epidemiológica de Zika

Definições de caso

Caso suspeito de Zika

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

- Febre (podendo apresentar-se baixa $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$).
- Hiperemia conjuntival/conjuntivite não purulenta.
- Artralgia/poliartralgia.
- Edema periarticular.

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:

- Isolamento viral positivo.
- Detecção de RNA viral por RT-PCR em tempo real (RT-qPCR) detectável.
- Sorologia IgM Reagente.
- Considerações importantes à respeito do diagnóstico laboratorial de arboviroses:

É importante observar que, 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.

NOTIFICAÇÃO DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA

Conforme dispõe na Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022 (BRASIL, 2022), que altera o Anexo 1 do Anexo V da Portaria de Consolidação GM/MS n.º 4, de 28 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017e), 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 por 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, e devem ser inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

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

AGENTE ETIOLÓGICO

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

RESERVATÓRIO

Seres humanos e primatas não humanos (PNHs) são reservatórios do ZIKV

VETOR

Mosquitos do gênero Aedes, especialmente A. aegypti e A. albopictus

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 ZIKV de atravessar a barreira placentária e infectar o conceito.

Quanto à amamentação, estudos não identificaram a replicação do vírus em amostras do leite humano, sendo recomendada a manutenção do aleitamento materno.

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. Desse modo, tem-se o primeiro trimestre gestacional como o período mais crítico para ocorrência de anomalias congênitas decorrentes da infecção pelo ZIKV.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPLICAÇÕES

A SCZ é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, sendo a microcefalia um sinal clínico bastante comum.

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, considerando indivíduos do mesmo sexo e idade gestacional, de acordo com as curvas de referência InterGrowth-21), para recém-nascidos com menos de 48h, nascidos pré-termo, e tabelas da OMS em casos de recém-nascidos ou crianças após 48h de vida, nascido a termo ou pós-termo.

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 relacionado à 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.

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</i> cerebelar• Ventriculomegalia• Hidrocefalia• Calcificações cerebrais disseminadas• Disgenesia de corpo caloso• Esquizencefalia/porencefalia• Hipoplasia do córtex• Lisencefalia
Dismorfias craniofaciais	<ul style="list-style-type: none">• Desproporção craniofaciais• 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 (polidrâmnio)• Retardo do crescimento intrauterino

Fonte: Cgiae/Daent/SVSA/MS.

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

TIPO DE ALTERAÇÃO	ACHADOS CLÍNICOS*
Alterações do sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificações cerebrais disseminadas • 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 musculoarticulares	<ul style="list-style-type: none"> • Limitação do movimento de articulações maiores (artrogripose) e dos dedos da mão (camptodactilia)

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> <ul style="list-style-type: none"> Alteração na genitália – criptorquidia
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 sensorioneural 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 • Hipertonía • Hipertonía/persistência dos reflexos arcaicos (RTCA)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

O diagnóstico laboratorial específico para a confirmação da infecção pelo ZIKV é considerado uma importante etapa de investigação. Para tanto, 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 adequado. 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 inflamatória (proteína C reativa, ferritina).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os seguintes exames são recomendados para diagnóstico por imagem da SCZ:

- 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 recém-nascido ou 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 recém-nascidos ou crianças com microcefalia e para aquelas 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, mesmo sem microcefalia, podem apresentar essas alterações.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial com outras infecções congêntas 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 o padrão do ZIKV.

TRATAMENTO

A assistência às crianças acometidas pela SCZ deve ser direcionada às anomalias congênitas 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.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

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, o pescoço, o rosto e todas as áreas que também podem ficar expostas.

FEBRE AMARELA

DESCRIÇÃO

Doença infecciosa febril aguda, imunoprevenível, de evolução abrupta e gravidade variável, com elevada letalidade nas suas formas graves. O agente etiológico é transmitido por artrópodes (vetores), da família Culicidae, habitualmente conhecidos como mosquitos e pernilongos. A importância epidemiológica decorre da gravidade clínica, da elevada letalidade e do potencial de disseminação e impacto, sobretudo se a transmissão for urbana, por *Aedes aegypti*.

AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus da febre amarela é um arbovírus do gênero Flavivirus, protótipo da família Flaviviridae (VASCONCELOS, 2003).

HOSPEDEIROS E RESERVATÓRIOS

No ciclo silvestre da febre amarela, os primatas não humanos (PNHs) são considerados os principais hospedeiros, amplificadores do vírus, sendo vítimas da doença assim como o ser humano, que nesse ciclo apresenta-se como hospedeiro acidental. As principais espécies de culicídeos (mosquitos silvestres) implicadas na transmissão são *Haemagogus janthinomys* e *Hg. leucocelaenus*, além de diversas espécies do gênero *Sabethes*. Os mosquitos são considerados os verdadeiros reservatórios do vírus da febre amarela, pois, uma vez infectados, permanecem assim durante toda a vida.

No ciclo urbano, não registrado no Brasil desde 1942, o ser humano é o principal hospedeiro com importância epidemiológica e as espécies de culicídeos (mosquitos vetores) implicadas na transmissão são do gênero *Aedes*, principalmente o *Ae. aegypti*, mantendo-se um ciclo homem-mosquito.

MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, conseqüentemente, a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a transmissão também ocorre de forma vertical, na qual as fêmeas podem transferir o vírus para a sua prole, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

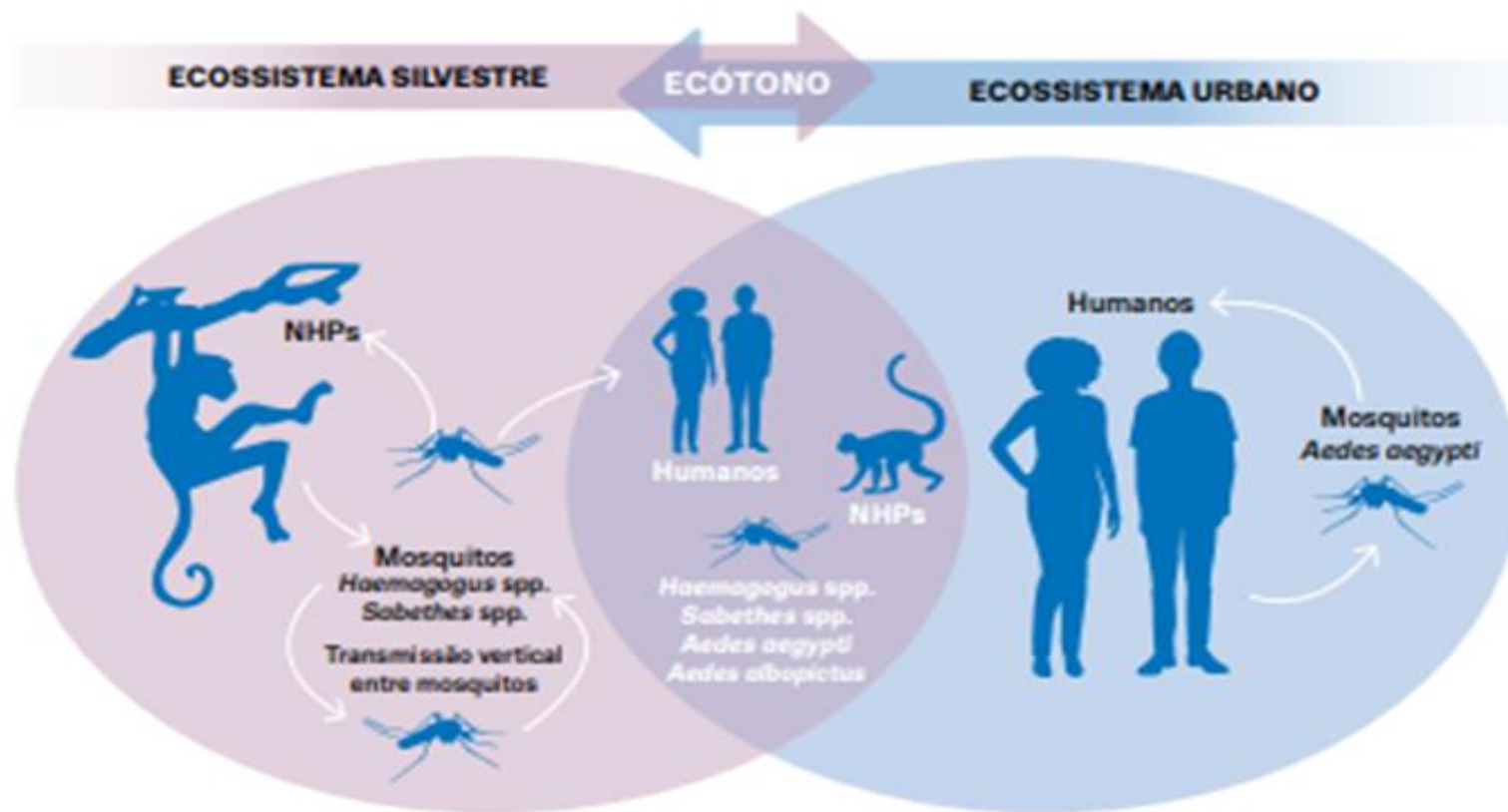
No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Ae. aegypti*) infectados. No ciclo silvestre, os transmissores são mosquitos com hábitos predominantemente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina (Figura 1). No Brasil, a espécie *Hg. janthinomys* destaca-se na transmissão, embora o *Hg. leucocelaenus* tenha assumido maior importância em algumas áreas nas últimas décadas.

MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão de pessoa a pessoa. O vírus é transmitido pela picada dos mosquitos transmissores infectados. Apenas as fêmeas transmitem o vírus, pois o repasto sanguíneo provê nutrientes essenciais para a maturação dos ovos e, conseqüentemente, a completude do ciclo gonotrófico. Nos mosquitos, a transmissão também ocorre de forma vertical, na qual as fêmeas podem transferir o vírus para a sua prole, favorecendo a manutenção do vírus na natureza.

No ciclo urbano, a transmissão ocorre a partir de vetores urbanos (*Ae. aegypti*) infectados. No ciclo silvestre, os transmissores são mosquitos com hábitos predominantemente silvestres, sendo os gêneros *Haemagogus* e *Sabethes* os mais importantes na América Latina (Figura 1). No Brasil, a espécie *Hg. janthinomys* destaca-se na transmissão, embora o *Hg. leucocelaenus* tenha assumido maior importância em algumas áreas nas últimas décadas.

FIGURA 1 – Dinâmica de transmissão do vírus da febre amarela, principalmente nos anos recentes no bioma Mata Atlântica



PERÍODO DE INCUBAÇÃO

Varia de três a seis dias. Em situações esporádicas, considera-se que pode se estender por até 15 dias (VASCONCELOS, 2003).

PERÍODO DE TRANSMISSIBILIDADE

No homem, a viremia dura em torno de sete dias, entre 24 e 48 horas antes do aparecimento dos sintomas até três a cinco dias após o início da doença, período em que pode infectar os mosquitos transmissores.

SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal e a infecção confere imunidade duradoura, podendo se estender por toda a vida. Os filhos de mães imunes podem apresentar imunidade passiva e transitória durante os primeiros meses de vida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro clínico da febre amarela pode variar desde infecções assintomáticas até quadros graves e fatais. As formas leves ou infecções assintomáticas representam a maioria dos casos (40% a 60%).

O quadro clínico clássico caracteriza-se pelo início súbito de febre alta, cefaleia intensa e duradoura, inapetência, náuseas e mialgia. O sinal de Faget (bradicardia acompanhando febre alta) pode ou não estar presente (BRASIL, 2020).

Nas formas leves e moderadas, que representam entre 20% e 60% dos casos, os sinais e os sintomas duram entre dois a quatro dias e, geralmente, são aliviados com tratamento sintomático, antitérmicos e analgésicos (BRASIL, 2020).

As formas graves e malignas representam aproximadamente 20% a 40% dos casos, para os quais a evolução ao óbito pode ocorrer entre 20% e 50% dos registros. Nas formas graves, cefaleia e mialgia ocorrem com maior intensidade e podem estar acompanhadas de náuseas e vômitos frequentes, icterícia, oligúria e manifestações hemorrágicas, como epistaxe, hematêmese e metrorragia.

O quadro clínico típico caracteriza-se por manifestações de insuficiência hepática e renal, tendo em geral apresentação bifásica, com um período inicial prodrômico (infecção) e um toxêmico, que surge após uma aparente remissão. Após o período de remissão dos sintomas, que pode levar de 6 a 48 horas entre o terceiro ao quinto dia de doença, ocorre o agravamento da icterícia, insuficiência renal e fenômenos hemorrágicos de maior intensidade, em muitos casos, evoluindo para óbito em aproximadamente uma semana (BRASIL, 2020).

- Período de infecção: dura em torno de três dias; tem início súbito e sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, cefaleia, lombalgia, mialgias generalizadas, prostração, náuseas e vômitos.

- Período de remissão: ocorre declínio da temperatura e diminuição da intensidade dos sintomas, provocando uma sensação de melhora no paciente. Dura de poucas horas a até, no máximo, dois dias.
- Período toxêmico: reaparece a febre, e a diarreia e os vômitos têm aspecto de borra de café.

Instala-se quadro de insuficiência hepatorenal caracterizado por icterícia, oligúria, anúria e albuminúria, acompanhado de manifestações hemorrágicas: gengivorragias, epistaxe, otorragia, hematêmese, melena, hematúria, sangramentos em locais de punção venosa e prostração intensa, além de comprometimento do sensorio, com obnubilação mental e torpor, havendo evolução para coma e morte. O pulso torna-se mais lento, apesar da temperatura elevada. Essa dissociação pulso-temperatura é conhecida como sinal de Faget.

É uma doença dinâmica com possibilidade de piora importante em período de horas ou dias.

A evolução para o óbito ocorre em 7 a 14 dias, na grande maioria dos casos, deve-se à insuficiência hepática fulminante. Além disso, a sepse bacteriana e fúngica, hemorragias e arritmias cardíacas podem ocorrer. Portanto, também pode haver óbito devido ao choque distributivo séptico, ao choque hipovolêmico, às hemorragias, ao choque cardiogênico, à miocardite e arritmias ou ao choque misto com mais de uma forma simultaneamente. Há relatos de morte súbita tardia atribuída à complicação cardíaca.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames específicos

Sorologia

Pode ser realizada pelo método de captura de anticorpos da classe IgM, pela técnica ELISA (do inglês, enzyme-linked immunosorbent assay), a partir do sétimo dia do início dos sintomas (amostra deve ser conservada em freezer, a temperatura de -20°C).

Isolamento viral e biologia molecular

Para o isolamento viral e a pesquisa do genoma (RT-PCR/RT-qPCR), as amostras devem ser obtidas na fase inicial da doença, preferencialmente, até o décimo dia após o início dos sintomas.

Classificação dos casos:

Forma leve

Sinais clínicos/laboratoriais: é caracterizada pela ausência de sinais de alarme e gravidade.

- ALT/TGP ou AST/TGO <500 U/L.
- Creatinina <1,3 mg/dL.
- RNI <1,5 (razão normalizada internacional – RNI: uma razão entre o tempo de protrombina do paciente e o tempo de protrombina normal médio).

Forma moderada

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de alarme), sem a presença de sinais de gravidade:

- Vômitos, diarreia e dor abdominal.
- AST/TGO ≥ 500 U/L e creatinina $\geq 1,3$ mg/dL.

Forma grave

É caracterizada pela presença de pelo menos um dos achados descritos a seguir (sinais de gravidade):

- Oligúria, sonolência, confusão mental, torpor, coma, convulsão, sangramento, dificuldade respiratória, hipotensão, sinais de má perfusão, icterícia.
- ALT/TGP ou AST/TGO ≥ 2.000 U/L.
- Creatinina ≥ 2 mg/dL.
- RNI $\geq 1,5$.
- Plaquetas < 50.000 mm³.

TRATAMENTO

É apenas sintomático, com cuidadosa assistência ao paciente, que, sob hospitalização, deve permanecer em repouso, com reposição de líquidos e das perdas sanguíneas, quando indicado.

Nas formas graves, o paciente deve ser atendido em unidade de terapia intensiva (UTI), com intuito de reduzir as complicações e o risco de óbito.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

OBJETIVOS

- Detectar precocemente a circulação viral, preferencialmente, ainda no ciclo enzoótico, para aplicação oportuna das medidas de prevenção e controle.
- Reduzir o risco de transmissão da febre amarela silvestre para a população humana.
- Reduzir o risco da transmissão urbana

NOTIFICAÇÃO

A doença é de notificação compulsória e imediata, conforme definido na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de saúde Pública, publicada na Portaria GM/MS n.º 420, de 2 de março de 2022.