

CAPÍTULO 7

Dengue, Chikungunya e Zika

Dengue, Chikungunya e Zika

CID 10: A90

Características gerais

Nos últimos 50 anos, a incidência de dengue aumentou 30 vezes, expandindo-se sobre a geografia de novos países, e na presente década, para pequenas cidades e áreas rurais. Estima-se que ocorram, anualmente, de 50 a 100 milhões de infecções por dengue e que aproximados 2,5 bilhões de pessoas vivam em países onde a dengue é endêmica.

A primeira epidemia de dengue, documentada clínica e laboratorialmente, aconteceu em 1981-1982, em Boa Vista-RR, causada pelos sorotipos 1 e 4. Em 1986, ocorreram epidemias no Rio de Janeiro e em algumas capitais da região Nordeste. Desde então, a dengue vem ocorrendo no Brasil de forma continuada, intercalando-se com epidemias, geralmente associadas à introdução de novos sorotipos em áreas anteriormente indenes ou à alteração do sorotipo predominante.

No período entre 2002 e 2014, a dengue se consolidou como um dos maiores desafios da Saúde Pública no Brasil. A epidemiologia da doença apresentou alterações importantes, destacando-se o aumento do número de casos e hospitalizações, com epidemias de grande magnitude, agravamento do processo de interiorização da transmissão, com registro de casos em municípios de diferentes portes populacionais, e a observação de casos graves a acometer pessoas em idades extremas (crianças e idosos).

O aumento da gravidade e da ocorrência de óbitos nos últimos anos mantém o padrão de 2010, com taxas de letalidade e risco relativo para óbito em pessoas maiores de 60 anos de idade superiores aos das demais faixas etárias.

A partir de 2014, o Brasil passou a conviver com uma segunda doença transmitida pelo *Aedes*, o chikungunya. Esta enfermidade, emergente nas Américas, é causada pelo vírus chikungunya (CHIKV) e transmitida para os seres humanos pelos mesmos vetores da dengue.

Em dezembro de 2013, uma epidemia de chikungunya afetou diversas ilhas do Caribe e em setembro de 2014, detectou-se transmissão autóctone no Brasil, inicialmente nos estados do Amapá e Bahia.

Historicamente, as epidemias de chikungunya têm se apresentado como cíclicas, com períodos interepidêmicos oscilantes, entre 4 e 30 anos. Antes da emergência nas Américas, houve registros da doença na África, Ásia e Europa. As epidemias de maior magnitude datam de 2005-2006, nas Ilhas da Reunião, no Oceano Índico, com 266.000 pessoas infectadas e mais de 200 óbitos. Em 2006, a epidemia propagou-se do Oceano Índico, em direção à Índia, onde se alastrou por 17 estados do país, infectando 1,39 milhão de pessoas antes do final daquele ano.

Em 2007, aconteceu transmissão autóctone no norte da Itália, após introdução do vírus no país por um viajante oriundo da Índia. Em 2010, o vírus continuou a causar doença na Índia, Indonésia, Myanmar, Tailândia, Maldivas, e reapareceu na Ilha da Reunião. Naquele mesmo ano, foram identificados casos importados em Taiwan, França, Estados Unidos da América e Brasil, trazidos por viajantes advindos, respectivamente, da Indonésia, Ilha da Reunião, Índia e Sudoeste Asiático.

Apesar de atualmente, todas as unidades federadas registrarem transmissão autóctone de chikungunya, existe concentração de casos e óbitos nos estados da região Nordeste brasileira.

No primeiro semestre de 2015, foi identificado no país outro arbovírus transmitido pelo *Aedes*, o vírus Zika (ZIKV). O primeiro local de detecção desse vírus no Brasil foi o estado da Bahia, embora simultaneamente, um surto com sintomas similares, que depois se confirmou tratar do mesmo vírus identificado na Bahia, ocorria em diversos estados da região Nordeste e no estado do Rio de Janeiro.

O vírus Zika foi identificado pela primeira vez em 1952, em Uganda e na Tanzânia. De 1952 a 1981, várias evidências sorológicas de infecção pelo vírus foram reportadas em países da África e em regiões da Ásia.

Surtos da doença foram notificados, primeiramente na região do Pacífico, em 2007 e 2013, nas ilhas Yap e na Polinésia Francesa, e em 2015, nas Américas (Brasil e Colômbia) e na África (Cabo Verde).

O surgimento de pacientes com manifestação neurológica e história prévia de infecção viral tem sido registrado em estados com circulação de vírus Zika e circulação concomitante de dengue e/ou chikungunya. As principais manifestações neurológicas da infecção incluem casos de encefalites, meningoencefalite, mielite e síndrome de Guillain-Barré.

A epidemia de Zika afetou gravemente o Nordeste do Brasil, onde especialistas observaram associação de malformações congênitas, que até então não haviam sido descritas em outros países onde houve surto da doença, além de outras condições neurológicas. Atualmente, há registro de casos autóctones em todos os estados do país.

O cenário epidemiológico do Brasil, com a circulação simultânea dos quatro sorotipos de dengue (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4) e dos vírus chikungunya e Zika, é um desafio para a assistência e também para a vigilância. São doenças com sinais clínicos similares, dificultando a suspeita inicial e, consequentemente, impactando as notificações, as quais, até o momento, superestimam a dengue e subestimam as demais.

Agente etiológico

A dengue é causada por um vírus RNA, arbovírus do gênero *Flavivirus*, pertencente à família *Flaviviridae*. Até o ano de 2016, são conhecidos quatro sorotipos: DENV 1, DENV 2, DENV 3 e DENV 4.

O CHIKV possui genoma de RNA positivo de fita simples, pertencente ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*.

O Zika, por sua vez, é causado por um RNA vírus, do gênero *Flavivirus* e pertence à família *Flaviviridae*. Até o momento, são conhecidas e descritas duas linhagens do vírus: uma africana e outra asiática.

Modo de transmissão

A principal forma de transmissão de dengue, chikungunya e Zika se faz pela picada de fêmeas infectadas de *A. aegypti* no ciclo homem–*A. aegypti*–homem.

Para os três agravos, foram registrados casos de transmissão vertical (gestante–bebê). Na chikungunya, a transmissão pode acontecer no momento do parto de gestantes virêmicas, muitas vezes provocando infecção neonatal grave. Na Zika, a transmissão vertical pode gerar malformações e diferentes manifestações clínicas no feto, incluindo aborto.

Existem relatos de transmissão sexual de Zika mas o impacto epidemiológico dessa via ainda está sob investigação.

Essas doenças também podem ser transmitidas por via transfusional. Para dengue e chikungunya, a transmissão por essa via é rara se atendidos os protocolos recomendados; em relação ao Zika, o impacto ainda necessita ser avaliado.

Período de incubação e transmissibilidade

A transmissão compreende dois ciclos: um intrínseco, que sucede no ser humano, e outro extrínseco, no vetor.

O período de incubação intrínseco da dengue ocorre, em média, de 5 a 6 dias, e varia de 4 a 10 dias. Após esse período, inicia-se o período de viremia (geralmente, de um dia antes do aparecimento da febre até o 6º dia da doença). O vetor pode se infectar ao picar uma pessoa virêmica, iniciando o período de incubação extrínseco, que varia de 8 a 12 dias. Este período de incubação é influenciado por fatores ambientais, especialmente temperatura.

O período de incubação intrínseco do chikungunya acontece, em média, de 3 a 7 dias (podendo variar de 1 a 12 dias), e o extrínseco dura, em média, 10 dias. Assim como na dengue, os mosquitos adquirem o vírus a partir de um hospedeiro virêmico. O período de viremia no homem pode perdurar por até 10 dias e, geralmente, inicia-se 2 dias antes da apresentação dos sintomas.

Estima-se que o período de incubação intrínseco do Zika seja de 2 a 7 dias, em média, e o período de incubação extrínseco seja semelhante ao de dengue, variando de 8 a 12 dias.

Depois do período de incubação extrínseco, o mosquito permanece infectante até o final da sua vida (6 a 8 semanas), sendo capaz de transmitir o vírus para um hospedeiro suscetível, a exemplo do homem.

Suscetibilidade e imunidade

A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal. A imunidade é permanente para um mesmo sorotipo (homóloga). Entretanto, a imunidade cruzada (heteróloga) existe temporariamente, por 2 a 3 meses. A fisiopatogenia da resposta imunológica à infecção aguda por dengue pode ser:

- **primária** – ocorre em pessoas não expostas ao flavivírus anteriormente; nessas pessoas, os títulos dos anticorpos elevam-se lentamente.
- **secundária** – ocorre em pessoas com infecção aguda por dengue, mas que tiveram infecção prévia por flavivírus; os títulos de anticorpos IgG elevam-se rapidamente, com aumento menos marcado de anticorpos IgM.

Fatores de risco individuais determinam a gravidade da doença. São os fatores a idade, etnicidade e, possivelmente, comorbidades (por exemplo: asma brônquica, diabetes mellitus, anemia falciforme, hipertensão), além de infecções secundárias. Crianças mais novas podem ser menos capazes – que adultos – de compensar o extravasamento capilar e, conseqüentemente, possuem maior risco de evoluir para o choque.

Estudos soroepidemiológicos realizados em Cuba e na Tailândia são consistentes em confirmar o papel da infecção heterotípica secundária como um fator de risco para dengue grave, embora existam alguns relatos de casos de dengue grave associados a infecção primária. A dengue grave também é regularmente observada durante infecção primária em bebês nascidos de mães imunes à dengue.

Todos os indivíduos não previamente expostos ao vírus chikungunya e ao vírus Zika (suscetíveis) têm risco de adquirir infecção e manifestar a doença. A imunidade desenvolvida para chikungunya é duradoura e protetora contra novas infecções. A Sociedade Brasileira de Infectologia ressalta que até o momento, não se conhece o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do vírus Zika.

Vetores

Os insetos vetores são culicídeos pertencentes ao gênero *Aedes*. A espécie *Ae. aegypti* é a mais importante na transmissão de dengue, chikungunya e Zika no Brasil, e também pode ser transmissora do vírus da febre amarela em áreas urbanas.

O *Aedes albopictus* é o vetor de manutenção da dengue na Ásia e também tem sido relacionado com a transmissão de chikungunya e Zika em diversos países. Embora já esteja presente nas Américas, até o momento, o *A. albopictus* não foi associado à transmissão dessas doenças nessa região. Apesar disso, a espécie não pode ser desconsiderada pelos programas de controle.

Enquanto o *Ae. aegypti* está distribuído em regiões tropicais e subtropicais, o *Ae. albopictus* também pode ser encontrado em latitudes temperadas.

No Brasil, o *Ae. aegypti* encontra-se disseminado em todos os estados, amplamente disperso em áreas urbanas. O *Ae. albopictus* foi identificado em um grande número de municípios do país, sendo encontrado no peridomicílio e em ambientes naturais ou modificados adjacentes.

Vigilância epidemiológica

Compete à vigilância epidemiológica: acompanhar sistematicamente a evolução temporal da incidência de dengue, chikungunya e Zika, comparando-a com os índices de infestação vetorial e dados laboratoriais; e organizar discussões conjuntas com equipes de controle de vetores, assistência e todas as instâncias de prevenção e controle dessas doenças, visando à adoção de medidas capazes de reduzir sua magnitude e gravidade.

Objetivos

- 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.
- Reduzir a magnitude de ocorrência de dengue, chikungunya e Zika, por meio da identificação precoce de áreas com maior número de casos, visando orientar ações integradas de prevenção, controle e organização da assistência.
- Realizar monitoramento para detecção precoce da circulação viral de dengue e mudança no padrão dos sorotipos.
- Construir, manter e alimentar sistemas de informações sobre dengue, chikungunya e Zika, visando ao acompanhamento de tendência e à construção de indicadores epidemiológicos com o propósito de orientar ações, avaliar efetividade dos programas de prevenção e controle, bem como apoiar estudos e pesquisas voltadas ao aprimoramento da vigilância e controle.
- Monitorar a ocorrência de casos graves de dengue, manifestações atípicas e casos crônicos de chikungunya, ocorrência de Zika em gestantes e casos de manifestações neurológicas possivelmente relacionados à infecção prévia por esses arbovírus.
- Fornecer indicadores epidemiológicos que apoiem a definição de grupos e áreas prioritárias para uso de novas tecnologias de controle, seguras e efetivas.

Dengue

Descrição

Doença febril aguda, que pode apresentar um amplo espectro clínico: enquanto a maioria dos pacientes se recupera após evolução clínica leve e autolimitada, uma pequena parte progride para doença grave. É a mais importante arbovirose a afetar o ser humano, constituindo um sério problema de Saúde Pública global. Sua ocorrência é disseminada, especialmente nos países tropicais e subtropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*.

Manifestações clínicas

A infecção pelo vírus da dengue pode ser assintomática ou sintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica, de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, possíveis de evoluir a óbito. Três fases clínicas podem ocorrer: febril, crítica e de recuperação.

Na fase febril, a primeira manifestação é a febre com duração de dois a sete dias, geralmente alta (39° a 40°C), de início abrupto, associada à cefaleia, astenia, mialgia, artralgia e dor retroorbitária. O exantema, presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo máculo-papular, atingindo face, tronco e membros de forma aditiva, não poupando plantas dos pés e palmas das mãos, podendo se apresentar sob outras formas, com ou sem prurido, frequentemente no desaparecimento da febre. Anorexia, náuseas e vômitos podem se fazer presentes. A diarreia está presente em um percentual significativo dos casos.

Após a fase febril, grande parte dos pacientes recupera-se gradativamente, com melhora do estado geral e retorno do apetite.

A fase crítica pode se apresentar em alguns pacientes, podendo evoluir para as formas graves, razão porque medidas diferenciadas de manejo clínico e observação devem ser adotadas imediatamente. Esta fase tem início com a defervescência da febre, entre o terceiro e o sétimo dia do início da doença, acompanhada do surgimento dos sinais de alarme e/ou gravidade.

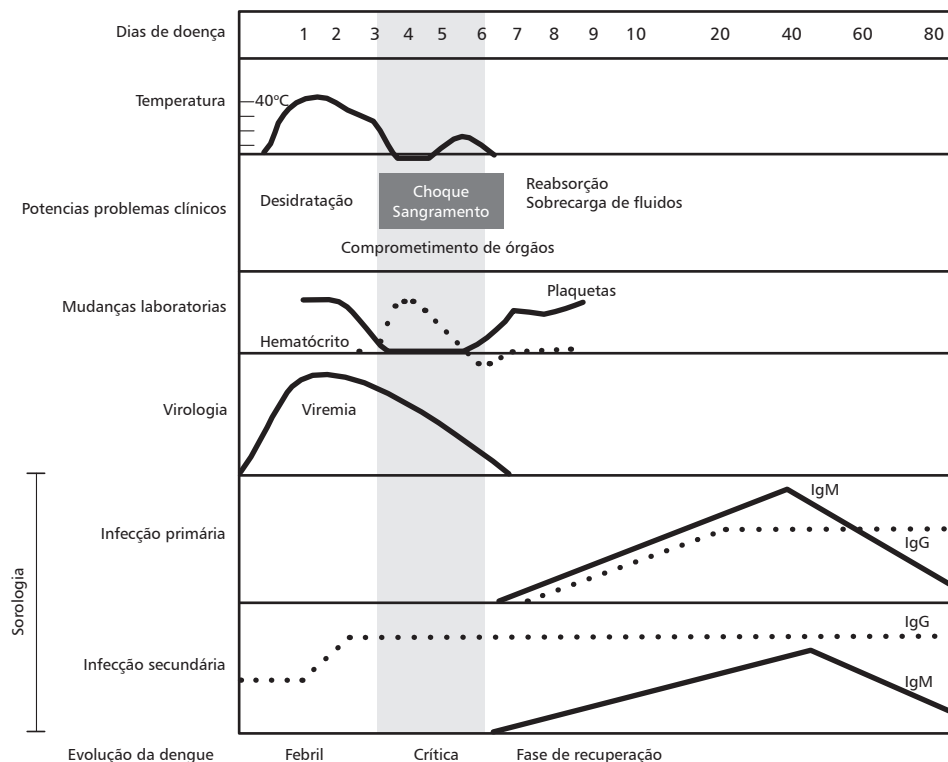
Os sinais de alarme são caracterizados por:

- dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua;
- vômitos persistentes;
- acúmulo de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico);
- hipotensão postural e/ou lipotímia;
- hepatomegalia maior do que 2cm abaixo do rebordo costal;
- sangramento de mucosa;
- aumento progressivo do hematócrito

Os casos graves 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, o que costuma ocorrer entre o 4º e o 5º dia, no intervalo de 3 a 7 dias de doença, geralmente precedido por sinais de alarme (Figura 1).

Figura 1 - Evolução clínica e laboratorial da dengue



Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS) (2009), com adaptações.

São sinais de choque: pulso rápido e fraco; diminuição da pressão arterial (diferença entre as pressões sistólica e diastólica, ≤ 20 mmHg em crianças; em adultos, esse valor indica choque mais grave); extremidades frias; demora no enchimento capilar; pele úmida e pegajosa; e agitação. Alguns pacientes ainda podem apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade.

O choque é de curta duração e pode levar ao óbito em um intervalo de 12 a 24 horas; ou à recuperação rápida, após terapia antichoque apropriada. O choque prolongado e a consequente hipoperfusão de órgãos resultam no comprometimento progressivo destes, bem como em acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada. Isto, por sua vez, leva a hemorragias graves, causando diminuição de hematócrito em choque grave. Além disso, o comprometimento grave de órgãos pode causar complicações como hepatites, encefalites ou miocardites e/ou sangramento abundante (gastrointestinal, intracraniano), e ocorrer sem extravasamento de plasma ou choque óbvios.

Após as 24-48 horas da fase crítica, uma reabsorção gradual do fluido que se havia extravasado para o compartimento extravascular ocorrerá nas 48-72 horas seguintes. Há uma melhora do estado geral, retorno do apetite, redução de sintomas gastrointestinais, estabilização do estado hemodinâmico e melhora do débito urinário. Alguns pacientes podem apresentar um rash cutâneo e/ou prurido generalizado. Bradicardia e mudanças no eletrocardiograma são comuns durante esse estágio (Figura 1).

Outras manifestações clínicas que também podem ocorrer são:

- letargia, sonolência e/ou irritabilidade (em crianças);
- diminuição da diurese;
- diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia;
- desconforto respiratório

Nas crianças, a dengue pode ser assintomática ou se apresentar como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos, tais como astenia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nestes casos, os critérios epidemiológicos ajudam o diagnóstico clínico.

Nos menores de dois anos de idade, os sinais e sintomas de dor podem se manifestar por choro persistente, astenia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. 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 súbito do que no adulto, no qual os sinais de alarme são mais facilmente detectados.

Gestantes devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue. Elas necessitam de observação, independentemente da gravidade da doença, devendo o médico estar atento aos riscos para mãe e o conceito. Os riscos para mãe infectada estão principalmente relacionados ao aumento de sangramentos de origem obstétrica e às alterações fisiológicas da gravidez, que podem interferir nas manifestações clínicas da doença.

Para o conceito de mãe infectada durante a gestação, há risco aumentado de aborto e baixo peso ao nascer. Gestantes com sangramento, independentemente do período gestacional, devem ser questionadas quanto à presença de febre ou histórico de febre nos últimos sete dias.

Exames

Exames específicos

- Pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA)
- Pesquisa de vírus (tentativa de isolamento viral)
- Pesquisa de genoma do vírus da dengue por reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR)

- Pesquisa de antígeno NS1
- Estudo anatomopatológico seguido de pesquisa de antígenos virais por imuno-histoquímica

Exames inespecíficos

Hematócrito, contagem de plaquetas e dosagem de albumina são os mais importantes para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com dengue, especialmente os que apresentarem sinais de alarme ou gravidade, e dos pacientes em situações especiais, como crianças, gestantes, idosos (>65 anos) e portadores de hipertensão arterial, diabetes mellitus, asma brônquica, alergias, doenças hematológicas ou renais crônicas, doença grave do sistema cardiovascular, doença ácido-péptica ou doença autoimune.

A descrição dos exames específicos e inespecíficos é apresentada no Anexo A.

Definição de caso

Suspeito

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 de dengue (ou presença de *Ae. Aegypti*). Deve apresentar febre, usualmente entre 2 e 7 dias, e duas ou mais das seguintes manifestações:

- náusea e/ou vômitos;
- exantema;
- mialgia e/ou artralgia;
- cefaleia com dor retro-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 2 e 7 dias, e sem foco de infecção aparente.

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;
- vômitos persistentes;
- acúmulo de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico);
- hipotensão postural e/ou lipotímia;
- hepatomegalia maior do que 2cm abaixo do rebordo costal;
- sangramento de mucosa;
- aumento progressivo do hematócrito

Caso suspeito de dengue grave

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

- choque devido ao extravasamento grave de plasma, evidenciado por taquicardia, extremidades frias e tempo de enchimento capilar igual ou maior a 3 segundos, pulso débil ou indetectável, pressão diferencial convergente ≤ 20 mmHg, hipotensão arterial em fase tardia, acumulação de líquidos com insuficiência respiratória;

- sangramento grave, segundo a avaliação do médico (exemplos: hematêmese, melena, metrorragia volumosa, sangramento do sistema nervoso central);
- comprometimento grave de órgãos, a exemplo de dano hepático importante (AST/ ALT>1.000), do sistema nervoso central (alteração da consciência), do coração (miocardite) ou de outros órgãos.

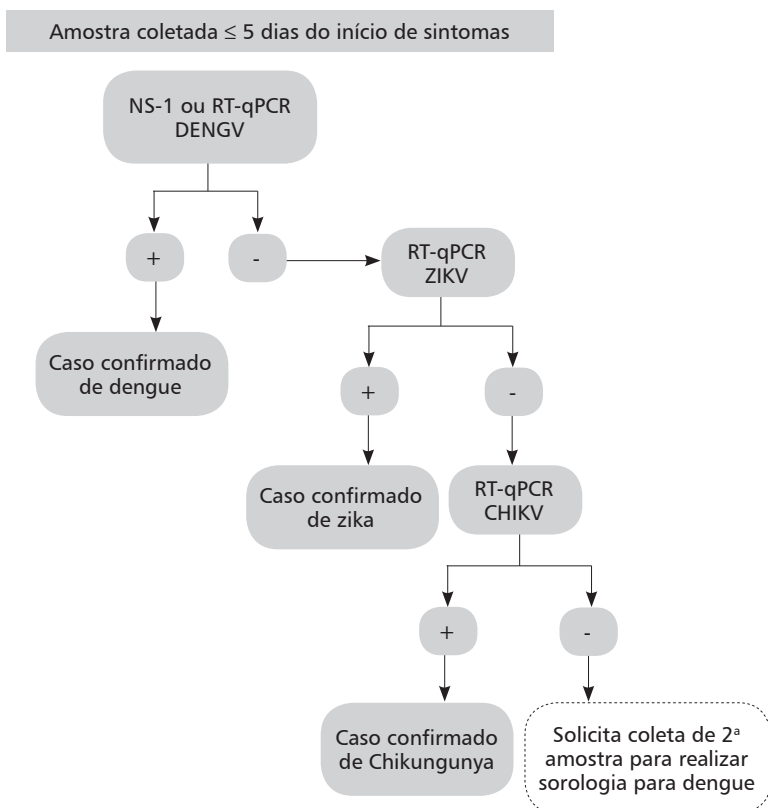
Confirmado

É todo caso suspeito de dengue confirmado laboratorialmente – NS1 teste rápido ou NS1 ELISA, isolamento viral ou PCR (para amostras coletadas até o 5º dia do início de sintomas). Nos casos que evoluem para óbito, pode-se confirmar por imuno-histoquímica.

Em razão da semelhança entre alguns sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de suspeita principal de dengue, iniciar a testagem para esta doença mediante provas diretas, e se não detectável ou não reagente (NS1), testar para Zika e depois para chikungunya (Figura 2).

Esgotando-se as possibilidades de positividade por meio da detecção do NS1 ou dos métodos moleculares, uma nova amostra deve ser coletada após 5 dias de início de sintomas (preferencialmente, no décimo dia) para realização de sorologia IgM. O mesmo procedimento deve ser adotado para os casos em que não foi coletada amostra até o 5º dia do início de sintomas.

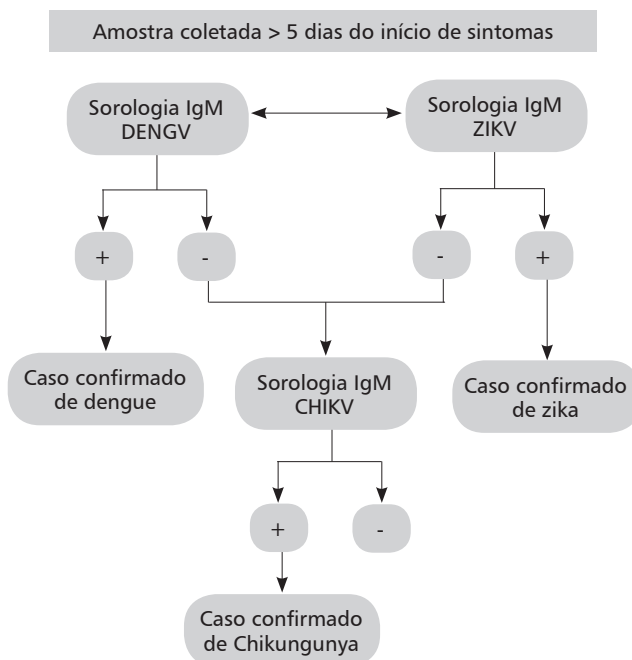
Figura 2 – Algoritmo laboratorial para confirmação de dengue por métodos diretos



Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

Dada a possibilidade de reação cruzada entre dengue e Zika por meio da sorologia IgM, as amostras devem ser testadas em paralelo para as duas doenças. As amostras negativas para dengue e Zika devem ser testadas para chikungunya (Figura 3).

Figura 3 – Algoritmo laboratorial para confirmação de dengue por métodos indiretos



Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

Para fins de vigilância, as interpretações possíveis para os resultados são listadas a seguir.

- Sorologia IgM reagente para dengue e não reagente para Zika: confirma infecção recente por dengue
- Sorologia IgM não reagente para dengue e reagente para Zika: confirma infecção recente por Zika
- Sorologia IgM reagente para dengue e Zika: infecção recente por dengue e Zika, ou reação cruzada

Para fins de encerramento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), considerar a observação 1 (ver Observações)

- Sorologia IgM não reagente para dengue e Zika: direciona o diagnóstico para confirmação de infecção por chikungunya
- Sorologia IgM reagente para chikungunya: confirma infecção recente por chikungunya
- Sorologia IgM não reagente para chikungunya: descarta infecção recente por chikungunya e encerra investigação laboratorial para os arbovírus DENV, CHIKV e ZIKV

Observações:

- 1) Os casos com sorologia ELISA IgM positiva para dengue e Zika devem ser investigados de forma criteriosa e encerrados no Sinan, considerando-se as diferenças clínicas entre as duas doenças (Quadro 1), a situação epidemiológica e a taxa de positividade pelas provas moleculares, para cada uma das doenças, isoladamente, no município ou distrito sanitário. Isto auxiliará não só no

encerramento por critério laboratorial, como também no encerramento por critério clínico epidemiológico para os casos que não tiverem amostras coletadas no curso de uma epidemia.

- 2) Os casos graves de dengue devem ser, preferencialmente, confirmados por laboratório (NS1 teste rápido ou NS1 ELISA, isolamento viral, PCR, imuno-histoquímica ou sorologia IgM). Na impossibilidade de realização de confirmação laboratorial específica, deve-se considerar a confirmação por vínculo epidemiológico com um caso confirmado laboratorialmente, após avaliação da distribuição geográfica dos casos confirmados.
- 3) Durante surtos, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada considerando-se as famílias de vírus – Alphavirus (chikungunya) e Flavivírus (dengue/Zika) –, auxiliando na distinção entre as três doenças, pois a análise do Sinan, isoladamente, pode ser insuficiente para determinar a doença predominante no local.
- 4) 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.

Descartado

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

- diagnóstico laboratorial negativo (sorologia IgM), desde que as amostras tenham sido coletadas no período oportuno (Figuras 1 e 2);
- diagnóstico laboratorial positivo para outra doença;
- caso sem exame laboratorial, cujas investigações clínica e epidemiológica são compatíveis com outras doenças.

Diagnóstico diferencial

Devido às características da dengue, pode-se destacar seu diagnóstico diferencial em síndromes clínicas, listadas a seguir.

- a) Síndrome febril: enterovirose, influenza e outras viroses respiratórias, hepatites virais, malária, febre tifoide, chikungunya, Zika e outras arboviroses (oropouche).
- b) Síndrome exantemática febril: rubéola, sarampo, escarlatina, eritema infeccioso, exantema súbito, enterovirose, mononucleose infecciosa, parvovirose, citomegalovirose, outras arboviroses (Mayaro), farmacodermias, doença de Kawasaki, doença de Henoch-Schonlein, chikungunya, Zika etc.
- 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.
- e) Síndrome do choque: meningococcemia, septicemia, meningite por influenza tipo B, febre purpúrica brasileira, síndrome do choque tóxico e choque cardiogênico (miocardites).
- f) Síndrome meníngea: meningites virais, meningite bacteriana e encefalite.

No atual cenário epidemiológico do Brasil, com confirmação de casos autóctones de chikungunya a partir de 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.

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial dengue *versus* Zika *versus* chikungunya

Sinais/sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre	Febre alta (>38°C)	Sem febre ou subfebril (≤38°C)	Febre alta (>38°C)
Duração	4-7 dias	1-2 dias subfebril	2-3 dias
Rash cutâneo	Surge a partir do 4o dia	Surge no 1o ou 2o dia	Surge entre 2 e 5 dias
Frequência	30 a 50% dos casos	90 a 100% dos casos	50% dos casos
Mialgia (frequência)	+ + +	+ +	+
Artralgia (frequência)	+	+ +	+ + +
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
Edema da articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50 a 90% dos casos	30%
Cefaleia	+ + +	+ +	+ +
Hipertrofia ganglionar	+	+ + +	+ +
Discrasia hemorrágica	+ +	Ausente	+
Risco de morte	+ + +	+ *	+ +
Acometimento neurológico	+	+ + +	+ +
Leucopenia	+ + +	+ + +	+ + +
Linfopenia	Incomum	Incomum	Frequente
Trombocitopenia	+ + +	Ausente (raro)	+ +

Fonte: Brito e Cordeiro (2016).

*Pode haver risco de morte nos casos neurológicos como a síndrome de Guillain-Barré (SGB) decorrente de Zika, ou para crianças com malformações congênicas graves.

Tratamento

Baseia-se principalmente na hidratação adequada, levando em consideração o estadiamento da doença (grupos A, B, C e D) segundo os sinais e 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 o estadiamento da doença, seguindo as indicações elencadas a seguir.

Grupo A – pacientes com as seguintes características:

- caso suspeito de dengue (nos lactentes, alguma irritabilidade e choro persistente podem ser a expressão de sintomas como cefaleia e algias) com
 - prova do laço negativa e ausência de manifestações hemorrágicas espontâneas;
 - ausência de sinais de alarme; e
 - sem comorbidades, sem risco social ou condições clínicas especiais

Estes pacientes devem ter acompanhamento ambulatorial.

Grupo B – pacientes com as seguintes características:

- caso suspeito de dengue com
 - sangramento de pele espontâneo (petéquias) ou induzido (prova do laço positiva); e
 - ausência de sinais de alarme
- condições clínicas especiais e/ou de risco social ou comorbidades: lactentes (menores de 2 anos), gestantes, adultos com idade acima de 65 anos, hipertensão arterial ou outras doenças cardiovasculares

graves, diabetes mellitus, DPOC, doenças hematológicas crônicas (principalmente, anemia falciforme e púrpuras), doença renal crônica, doença ácido-péptica, hepatopatias e doenças autoimunes.

Estes pacientes devem ter acompanhamento em unidade de saúde com leitos de observação até saírem resultados de exames e reavaliação clínica.

Grupo C – pacientes com as seguintes características:

- caso suspeito de dengue com presença de algum sinal de alarme, com manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes.

Estes pacientes devem ter acompanhamento em unidade hospitalar.

ATENÇÃO: esses pacientes 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 houver resposta inadequada após as três fases de expansão, deve-se conduzir como Grupo D.

Grupo D – pacientes que apresentam as seguintes características:

- caso suspeito de dengue com
 - presença de sinais de choque, desconforto respiratório ou disfunção grave de órgãos; e
 - manifestações hemorrágicas presentes ou ausentes

Estes pacientes devem ter acompanhamento preferencialmente em unidade com terapia intensiva.

Deve-se manter avaliação clínica contínua de todos os pacientes hospitalizados, registrando sinais vitais, diurese, controle hídrico, assim como os sinais de alarme. Essa classificação determina as decisões clínicas, de laboratório, 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 o ‘[Guia de Diagnóstico e Manejo Clínico](#)’.

Chikungunya

Descrição

Doença causada pelo vírus chikungunya (CHIKV), transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, que cursa com enfermidade febril aguda, subaguda ou crônica. A enfermidade aguda caracteriza-se, principalmente, por início súbito de febre alta, cefaleia, mialgias e dor articular intensa, afetando todos os grupos etários e ambos os sexos. Em uma pequena porcentagem dos casos a artralgia se torna crônica, podendo persistir por anos. As formas graves e atípicas são raras, mas quando ocorrem, podem, excepcionalmente, evoluir para óbito.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas diferem conforme a fase da doença. A fase aguda ou febril é caracterizada, principalmente, por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia, geralmente acompanhada de dores nas costas, *rash* cutâneo (presente em mais de 50% dos casos), cefaleia e fadiga, com duração média de 7 dias.

A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica, e possui curta duração; porém, a queda de temperatura não é associada à piora dos sintomas, como na dengue. Ocasionalmente, pode ser associada a uma bradicardia relativa.

A poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes com chikungunya na fase aguda. Normalmente, essa dor é poliarticular, bilateral e simétrica, embora possa haver assimetria. Ela 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, também tem sido observado dor ligamentar. A mialgia, quando se apresenta, geralmente é de intensidade leve a moderada.

Normalmente, o exantema é macular ou maculopapular, acomete cerca de metade dos doentes e em geral, surge do 2º ao 5º 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 está presente em 25% dos pacientes e pode ser generalizado, ou apenas localizado na região palmo-plantar.

Outras manifestações cutâneas também têm sido relatadas nessa fase: dermatite esfoliativa, lesões vesiculobolhosas, hiperpigmentação, fotossensibilidade, lesões simulando eritema nodoso e úlceras orais.

Outros sinais e sintomas descritos na fase aguda de chikungunya são dor retro-ocular, calafrios, conjuntivite sem secreção, faringite, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e neurite. As manifestações do trato gastrointestinal são mais presentes nas crianças. Pode haver linfadenomegalias cervical, retro-auricular ou inguinal associadas.

Para os neonatos de mães infectadas, há o risco de transmissão vertical de aproximadamente 50% no período intraparto. O recém-nascido é assintomático nos primeiros dias, com surgimento de sintomas a partir do quarto dia (3 a 7 dias), incluindo presença de febre, síndrome algica, recusa da mamada, exantemas, descamação, hiperpigmentação cutânea e edema de extremidades. As formas graves são frequentes nos recém-nascidos, como o surgimento de complicações neurológicas, hemorrágicas e acometimento miocárdico (miocardiopatia hipertrófica, disfunção ventricular, pericardite). Os quadros neurológicos, também reconhecidos como sinal de gravidade nessa faixa etária, incluem meningoencefalites, edema cerebral, hemorragia intracraniana, convulsões e encefalopatias.

Na fase subaguda, normalmente, a febre desaparece, mas existem relatos de recorrência. Pode haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda nas mãos, mais frequentemente nas falanges e punhos, e nos tornozelos. Síndrome do túnel do carpo pode ocorrer como consequência da tenossinovite hipertrófica, sendo muito frequente nas fases subaguda e crônica. O comprometimento articular costuma ser acompanhado por edema de intensidade variável. Nessa fase, também podem estar presentes astenia, recorrência do prurido generalizado e exantema maculopapular, além do surgimento de lesões purpúricas, vesiculares e bolhosas. Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Caso os sintomas persistam por mais de três meses após o início da doença, estará instalada a fase crônica.

A fase crônica é caracterizada pela persistência dos sintomas, principalmente dor articular, musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nessa fase. As manifestações têm comportamento flutuante.

A prevalência da fase crônica é bastante variável, segundo os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes. Os principais fatores de risco para a cronificação são: idade acima de 45 anos, sexo feminino, desordem articular preexistente e maior intensidade das lesões articulares na fase aguda.

O sintoma mais comum na fase crônica é o acometimento articular persistente ou recidivante nas mesmas articulações atingidas durante a fase aguda, caracterizado por dor com ou sem edema, limitação de movimento, deformidade e ausência de eritema. Normalmente, o acometimento é poliarticular e simétrico, embora possa ser assimétrico e monoarticular. Também há relatos de dores nas regiões sacroilíaca, lombossacra e cervical. Ocasionalmente, articulações incomuns, como temporomandibulares

e esternoclaviculares, 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. Alguns pacientes poderão evoluir com artropatia destrutiva, semelhante à artrite psoriática ou reumatoide.

Outras manifestações descritas durante a fase crônica são: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, exantema, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, *deficit* de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. Alguns trabalhos descrevem que essa fase pode durar até três anos, outros fazem menção a seis anos de duração.

Em áreas com circulação de chikungunya, podem ocorrer casos com manifestações atípicas (Quadro 2), que não apresentam febre e dor articular. Tais manifestações podem ser ocasionadas por efeitos diretos do vírus, pela resposta imunológica ou pela toxicidade a medicamentos.

Quadro 2 – Formas atípicas de chikungunya

Sistema/órgão	Manifestações
Nervoso	Meningoencefalite, encefalopatia, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, 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: Adaptado de Rajapakse S., Rodrigo e Rajapakse A., 2010.

As formas graves da infecção pelo CHIKV acometem, com maior frequência, pacientes com comorbidades (história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia e hipertensão arterial sistêmica), crianças, pacientes com idade acima de 65 anos e aqueles que estão em uso de alguns fármacos (aspirina, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses).

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.

As manifestações atípicas e os cofatores listados anteriormente estão associados ao maior risco de evolução para óbito.

Em relação às gestantes, a infecção pelo CHIKV no período gestacional 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.

Exames

Em regiões onde ocorrem epidemias por outros arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes aos apresentados durante a infecção pelo vírus chikungunya, o diagnóstico específico é importante, assim como para os casos em pacientes maiores de 65 anos e naqueles em que a conduta terapêutica deve ser diferenciada.

Exames específicos

- Pesquisa de vírus (isolamento do CHIKV)
- Pesquisa de genoma de vírus (detecção de RNA de CHIKV por RT-PCR em tempo real ou RT-PCR clássico/convencional)
- Pesquisa de anticorpos IgM por testes sorológicos (ELISA)
- Demonstração de soroconversão (negativo → positivo ou aumento de quatro vezes) nos títulos de IgG por testes sorológicos (ELISA ou teste de inibição da hemaglutinação [IH]) entre as amostras nas fases aguda (primeiros oito dias de doença) e convalescente (preferencialmente, de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10-14 dias após a coleta da amostra na fase aguda)

As informações sobre o acondicionamento adequado das amostras estão descritas no Anexo B.

Exames inespecíficos

As alterações laboratoriais de chikungunya, durante a fase aguda, são inespecíficas. Leucopenia com linfopenia menor que 1000 cels/mm³ é a observação mais frequente. A plaquetopenia inferior a 100 mil cels/mm³ é rara. 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).

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

Na fase crônica, é importante avaliar o paciente antes da introdução do metotrexato e da hidroxicoloroquina. Nessa fase, os seguintes exames são necessários: AgHBs, HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, anti-CMV, toxoplasmose e raio x de tórax, entre outros.

Definição de caso

Suspeito

Paciente com febre de início súbito maior que 38,5°C e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas, ou que tenha vínculo epidemiológico com caso importado confirmado.

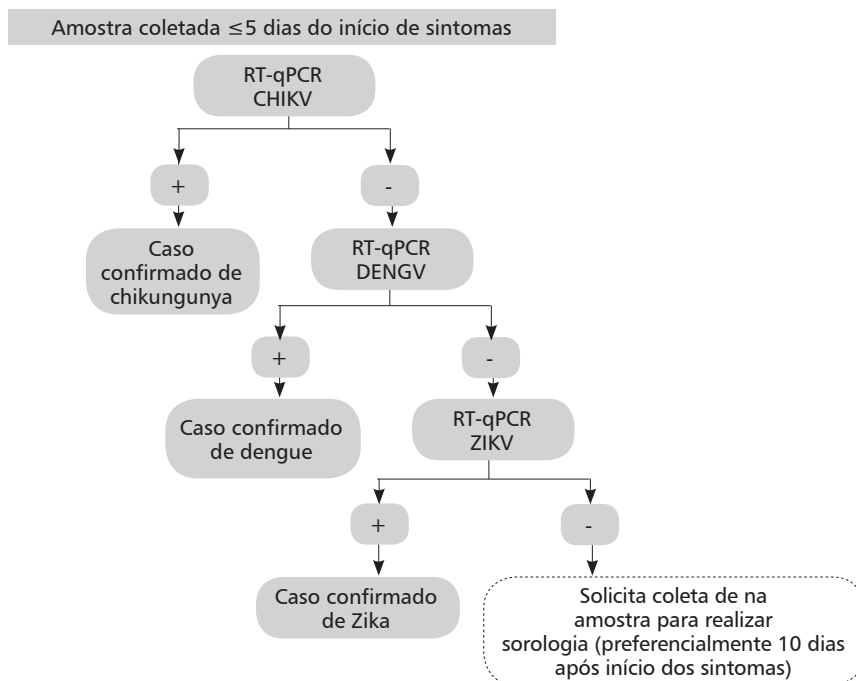
Confirmado

É todo caso suspeito de chikungunya confirmado laboratorialmente: isolamento viral positivo; detecção de RNA viral por RT-PCR; detecção de IgM em uma única amostra de soro (coletada durante a fase aguda ou convalescente); demonstração de soroconversão (negativo → positivo ou aumento de quatro vezes) nos títulos de IgG por testes sorológicos (ELISA ou teste de inibição da hemaglutinação [IH]) entre as amostras nas fases aguda (primeiros 8 dias de doença) e convalescente (preferencialmente, de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10-14 dias após a coleta da amostra na fase aguda).

Em razão da semelhança entre alguns sintomas 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 esta doença por meio de provas diretas, e se não detectável, testar para dengue e depois para Zika (Figura 4).

Esgotando-se as possibilidades de positividade por meio dos métodos moleculares, uma nova amostra deve ser coletada após 5 dias de início de sintomas (preferencialmente, no 10º dia) para realização de sorologia IgM.

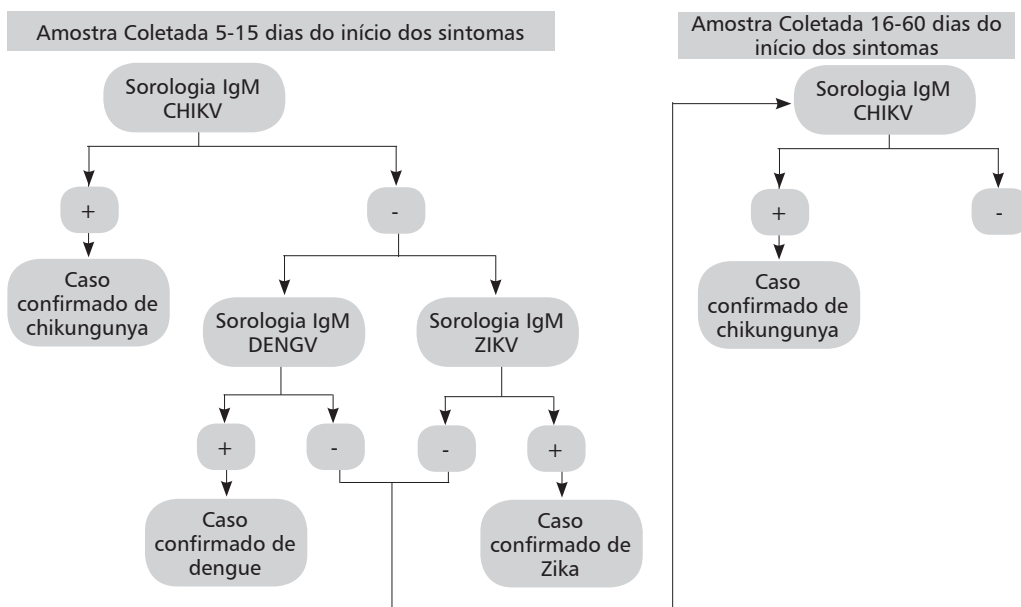
Figura 4 – Algoritmo laboratorial para confirmação de chikungunya por métodos diretos



Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

As amostras negativas para chikungunya devem ser testadas para dengue. Se negativas, as mesmas amostras devem ser testadas para Zika (Figura 5). O mesmo procedimento deve ser adotado para os casos em que não foi coletada amostra até o 5º dia do início de sintomas.

Figura 5 – Algoritmo laboratorial para confirmação de chikungunya por métodos indiretos



Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

Para fins de vigilância, as interpretações possíveis para os resultados 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 reagente para dengue e não reagente para Zika: confirma infecção recente por dengue e encerra investigação laboratorial
- Sorologia IgM reagente para dengue e Zika: infecção recente por dengue e Zika, ou reação cruzada

Para fins de encerramento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), considerar a observação 1 (ver Observações)

- Sorologia IgM não reagente para dengue e reagente para Zika: confirma infecção recente por Zika e encerra investigação laboratorial
- Sorologia IgM não reagente para dengue e Zika: descarta infecção recente por dengue e por Zika e direciona o diagnóstico para confirmação de infecção recente por chikungunya (IgM) em uma 2ª amostra, coletada entre 16 e 60 dias após início dos sintomas

Quando realizada segunda amostra para sorologia IgM e esta for reagente, a infecção recente por chikungunya é confirmada; se não reagente, descarta-se o caso. 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.

Observações:

- 1) Os casos com sorologia ELISA IgM positiva para dengue e Zika devem ser investigados de forma criteriosa e encerrados no Sinan, considerando-se as diferenças clínicas entre as duas doenças (Quadro 1), a situação epidemiológica e a taxa de positividade pelas provas moleculares para cada uma das doenças, isoladamente, no município ou distrito sanitário.
- 2) Nos idosos, recém-nascidos, gestantes, manifestações atípicas, casos graves e óbitos, a confirmação laboratorial específica é importante, de forma a priorizar este grupo.
- 3) Durante surtos, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada considerando-se as famílias de vírus – Alphavirus (chikungunya) e Flavivirus (dengue/Zika) –, auxiliando na distinção entre as três doenças, pois a análise do Sinan, isoladamente, pode ser insuficiente para determinar qual a doença predominante no local. Isto auxiliará no encerramento por critério clínico epidemiológico, para os casos que não tiverem amostras coletadas no curso de uma epidemia.
- 4) Os casos de chikungunya notificados que não puderem ser investigados serão considerados casos prováveis de chikungunya, em razão da suspeita clínica inicial e da situação epidemiológica.

Descartado

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

- diagnóstico laboratorial específico negativo (preferencialmente, dois resultados negativos em amostras pareadas de IgM), desde que se comprove que as amostras tenham sido coletadas oportunamente e transportadas adequadamente, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde;
- diagnóstico laboratorial de outra enfermidade;
- caso suspeito sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível 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, são dengue e chikungunya. Outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial são listadas a seguir.

- a) Malária: história de exposição em áreas de transmissão, periodicidade da febre, paroxismos, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepato ou esplenomegalia.
- b) Leptospirose: mialgia intensa em panturrilhas, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. Considerar história de exposição a águas contaminadas.
- c) 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 *Streptococcus* (cultura positiva de orofaringe, positividade em testes rápidos para detecção de antígenos estreptocócicos ou títulos elevados de anticorpos antiestreptocócicos).
- d) Artrite séptica: leucocitose, derrame articular, acometimento de grandes articulações e história de trauma.
- e) Zika: febre baixa, rash cutâneo frequentemente pruriginoso, cefaleia, artralgia em extremidades distais, mialgia e conjuntivite não purulenta. Entretanto, na chikungunya são observadas temperaturas mais elevadas e artralgia mais intensa com acometimento também da coluna axial.
- f) Mayaro: o vírus Mayaro também pertence ao gênero *Alphavirus* da família *Togaviridae*, assim como o chikungunya. As manifestações clínicas das duas enfermidades são muito parecidas, embora aquelas produzidas pelo CHIKV costumam ser bem mais intensas. Quadros clínicos arrastados, com meses de duração, também podem ser causados pelo Mayaro.

O Quadro 1, item 3.5, resume os principais sinais e sintomas comuns a dengue, Zika e chikungunya.

Tratamento

Até o momento, não há tratamento antiviral específico para a febre de chikungunya. A terapia utilizada é analgesia, e de suporte às descompensações clínicas causadas pela doença. 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 fase da doença.

Os anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno, naproxeno, ácido acetilsalicílico) não devem ser utilizados na fase aguda da doença, devido à possibilidade do diagnóstico ser na realidade dengue, bem como à possibilidade da coexistência das duas doenças. O ácido acetilsalicílico também é contraindicado na fase aguda, pelo risco de síndrome de Reye e de sangramento. Os esteroides, igualmente, estão contraindicados na fase aguda, pelo risco do efeito rebote.

Para os pacientes de grupo de risco e/ou com sinais de gravidade, é necessário estar atento à avaliação hemodinâmica para a instituição, se necessário e de imediato, de terapia de reposição de volumes e do tratamento das complicações conforme quadro clínico. Também é necessário avaliar a existência de disfunção renal, sinais e sintomas neurológicos, insuficiência hepática, acometimento cardíaco, hemoconcentração e plaquetopenia.

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 causam acometimento articular, razão porque se deve investigar marcadores de atividade inflamatória e imunológica.

Recomenda-se a indicação de 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 existam comorbidades. A doença de base pode descompensar e contribuir para a ocorrência de óbitos.

É importante o acompanhamento diário das gestantes com suspeita de chikungunya, e caso sejam verificadas situações que indiquem risco de sofrimento fetal ou viremia próxima ao período do parto, é necessário o acompanhamento em leito de internação.

Zika

Descrição

Doença causada pelo vírus Zika (ZIKV), transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*. Existem outras formas de transmissão documentadas: sexual, transfusão sanguínea e vertical. A enfermidade aguda se caracteriza, principalmente, por manifestações clínicas brandas e autolimitadas; muitas vezes, o sintoma que ocasiona a busca pelo serviço de saúde é o exantema pruriginoso. Os casos de síndrome congênita são graves, assim como a presença de manifestações neurológicas.

Manifestações clínicas

A infecção pelo vírus Zika, assim como ocorre na dengue, pode ser assintomática ou apresentar-se como um quadro clínico variável, desde manifestações brandas e autolimitadas até complicações neurológicas e malformações congênitas.

Na maioria das vezes, a doença é autolimitada, durando aproximadamente de 4 a 7 dias, podendo estar acompanhada das seguintes manifestações mais comuns: exantema maculopapular, febre, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia e prurido. Foram descritos ainda casos de síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas. Na literatura, há referência de poucos casos apresentando icterícia, constipação e hematúria.

Gestantes infectadas, mesmo as assintomáticas, podem transmitir o vírus ao feto. Esta forma de transmissão da infecção pode resultar em aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas. Alguns trabalhos têm estimado o risco de transmissão materno-fetal; no entanto, esse risco tem-se mostrado variável, não permitindo, ainda, uma medida precisa.

Para maiores informações sobre a síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, acessar os documentos disponíveis no site do [Ministério da Saúde](#).

Exames

Exames específicos

- Isolamento viral
- Detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR)
- Sorologia IgM
- Teste rápido imunocromatográfico IgM/IgG (triagem)

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

Definição de caso

Suspeito

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

- febre baixa;
- hiperemia conjuntival sem secreção e prurido;

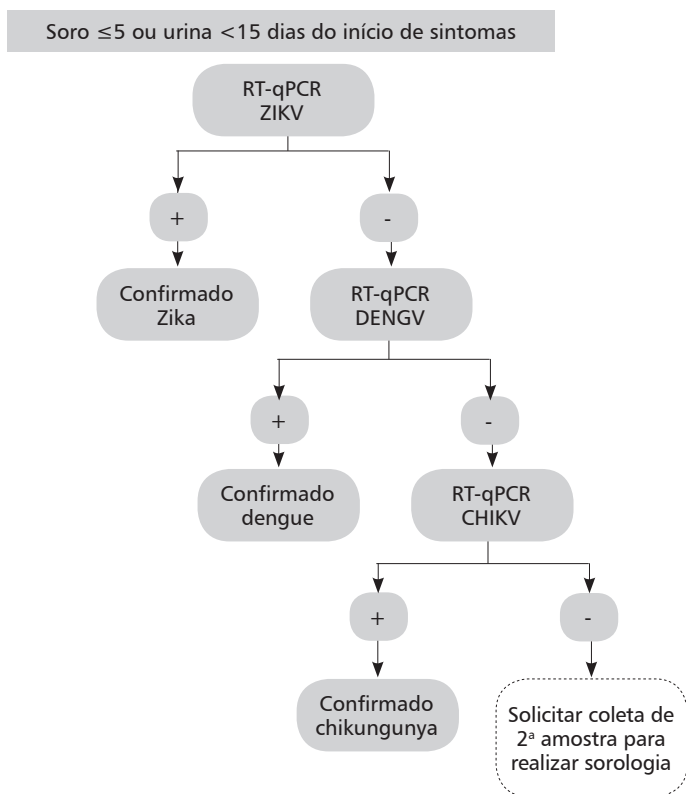
- poliartralgia;
- edema periarticular

Confirmado

É todo caso suspeito de Zika confirmado laboratorialmente: isolamento viral, detecção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR) e sorologia IgM.

Em razão da semelhança entre alguns sintomas de dengue, Zika e chikungunya, recomenda-se, em caso de suspeita principal de Zika, iniciar a testagem para esta doença por meio de provas diretas, e se não detectável, testar para dengue e depois para chikungunya (Figura 6).

Figura 6 – Algoritmo laboratorial para confirmação de Zika por métodos diretos

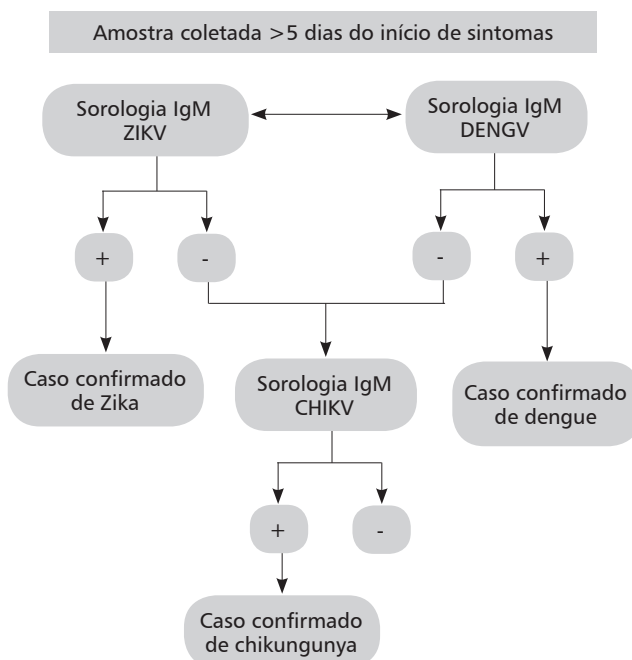


Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

Esgotando-se as possibilidades de positividade por meio dos métodos diretos, uma nova amostra deve ser coletada após 5 dias do início de sintomas (preferencialmente, após 10 dias), para realização de sorologia IgM (Figura 7). O mesmo procedimento deve ser adotado para os casos em que não foram coletadas amostras até o 5º dia do início de sintomas.

Devido à possibilidade de reação cruzada entre dengue e Zika por meio da sorologia IgM, as amostras devem ser testadas em paralelo, para as duas doenças. As amostras negativas para dengue e Zika devem ser testadas para chikungunya (Figura 5).

Figura 7 – Algoritmo laboratorial para confirmação de Zika por métodos indiretos



Fonte: Reunião para Proposta de Algoritmo de Investigação Laboratorial de Dengue/Ministério da Saúde, novembro de 2016.

Para fins de vigilância, as interpretações possíveis para os resultados são listadas a seguir.

- Sorologia IgM reagente para Zika e não reagente para dengue: confirma infecção recente por Zika
- Sorologia IgM não reagente para Zika e reagente para dengue: confirma infecção recente por dengue
- Sorologia IgM reagente para dengue e Zika: infecção recente por dengue e Zika, ou reação cruzada

Para fins de encerramento no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), considerar a observação 1 (ver Observações)

- Sorologia IgM não reagente para dengue e Zika: direciona o diagnóstico para confirmação de infecção por chikungunya
- Sorologia IgM reagente para chikungunya: confirma infecção recente por chikungunya
- Sorologia IgM não reagente para chikungunya: descarta infecção recente por chikungunya e encerra investigação laboratorial para os arbovírus DENV, CHIKV, ZIKV

Observações:

- 1) Os casos com sorologia ELISA IgM positiva para dengue e Zika devem ser investigados de forma criteriosa e encerrados no Sinan, considerando-se as diferenças clínicas entre as duas doenças (Quadro 1), a situação epidemiológica e a taxa de positividade pelas provas moleculares para cada uma das doenças, isoladamente, no município ou distrito sanitário. Isto auxiliará não só no encerramento por critério laboratorial, como também no encerramento por critério clínico epidemiológico para os casos que não tiverem amostras coletadas no curso de uma epidemia.
- 2) Os primeiros casos de Zika em uma área, os casos de manifestações neurológicas, óbitos, gestantes, recém-nascidos e crianças suspeitos de síndrome congênita pelo vírus Zika são prioritários para confirmação laboratorial específica.

- 5) Durante surtos, a taxa de positividade das provas laboratoriais deve ser monitorada considerando-se as famílias de vírus – Alphavirus (chikungunya) e Flavivirus (dengue/Zika) –, auxiliando na distinção entre as três doenças, pois a análise do Sinan, isoladamente, pode ser insuficiente para determinar a doença predominante no local.
- 6) 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.

O teste rápido de Zika IgM/IgG é um teste de triagem cujos grupos prioritários são gestantes suspeitas de Zika, assim como as outras situações em que a gestante, recém-nascidos e crianças atendam às definições contidas nas Orientações Integradas de Vigilância e Assistência à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Por se tratar de teste de triagem, um resultado reagente/positivo não é suficiente para confirmar o caso e encerrar a investigação. Uma alíquota da amostra deve ser enviada para diagnóstico laboratorial por sorologia IgM.

É importante ressaltar que o teste rápido detecta anticorpos da classe IgM, portanto, deve ser utilizado após o 5º dia de início de sintomas.

Após a confirmação de circulação autóctone, os demais casos agudos de Zika devem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto gestantes, manifestações neurológicas e óbitos, porque nestes casos, todas as confirmações devem ocorrer por critério clínico laboratorial.

Caso descartado

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

- sorologia IgM não reagente, desde que a amostra tenha sido coletada em tempo oportuno, acondicionada e transportada adequadamente;
- diagnóstico de outra enfermidade;
- caso suspeito com exame laboratorial negativo (RT-PCR) ou sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças.

Diagnóstico diferencial

No documento proposto pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), é sugerido o diagnóstico diferencial de Zika com as doenças listadas a seguir.

- a) Dengue: febre mais elevada, 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.
- b) Chikungunya: febre elevada, 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/periartricular desde o início do quadro. Rash cutâneo pruriginoso pode estar presente, com duração habitualmente menor do que na Zika. Pode cursar com conjuntivite leve.
- c) Parvovírus: pode causar artrite ou artralgia aguda e simétrica, mais frequentemente nas pequenas articulações das mãos e pés, pulsos e joelhos. Frequentemente, observa-se rash cutâneo.
- d) Rubéola: costuma causar febre baixa e coriza. Presença de rash cutâneo inicialmente na face, antes de se espalhar para o tronco. Pode haver artrite e linfadenopatia.
- e) Sarampo: presença de febre, tosse, dor de garganta, coriza, conjuntivite e linfadenite. Manchas de Koplik podem preceder o rash generalizado.

- f) Riquetsioses: caracteriza-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.
- g) Malária: periodicidade da febre, paroxismo, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepato ou esplenomegalia. História de exposição em áreas de transmissão.
- h) Leptospirose: mialgia intensa, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. História de exposição a águas contaminadas.

O Quadro 1, item 3.5, resume os principais sinais e sintomas comuns a dengue, Zika e chikungunya.

Tratamento

Até o momento, existem poucos guias clínicos específicos para o manejo dos casos de Zika. Em 2016, a Sociedade Brasileira de Infectologia elaborou um guia de manejo da infecção pelo vírus Zika. Também existe um documento elaborado no mesmo ano, pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPS), voltado ao manejo clínico de arboviroses.

Para elaboração de seu guia clínico, a OPS se baseou nos guias clínicos de dengue e na opinião de especialistas, razão porque existem ressalvas dos autores sobre a possibilidade de haver modificações posteriores, na medida em que se construam novas evidências científicas a respeito da doença e do vírus Zika. As recomendações sobre tratamento a seguir foram adaptadas do guia da OPS, *Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis*.

É baixa a procura pelos serviços de saúde para atendimento à infecção, uma vez que a maioria dos casos são geralmente assintomáticos ou ocasionam doença autolimitada. Para os casos que buscam os serviços de saúde, aplicam-se medidas de alívio dos sintomas, a saber:

- repouso relativo, enquanto durar a febre;
- recomendação ao paciente para que retorne imediatamente ao serviço de saúde, em casos de sensação de formigamento de membros;
- ingestão de líquidos adequada – para adultos, seis copos de 250 ml ou mais por dia; para crianças, a livre demanda, aplicar a fórmula de Holliday e Segar –;
- Paracetamol (em caso de dor ou febre) – para adultos, 500 mg/dose a cada 6h/dose máxima diária de 4g; para crianças, 10mg/kg/dose a cada 6h –;
- não administrar ácido acetilsalicílico;
- antihistamínicos;
- em caso de síndrome de Guillain-Barré (SGB): plasmáfereze ou imunoglobulina
- ante suspeita de neurite óptica, encaminhar ao oftalmologista para avaliação e tratamento.

Deve-se avaliar cuidadosamente os sinais de alarme compatíveis com a dengue e se presentes, manejar como dengue.

Gestantes com suspeita de Zika devem ser acompanhadas conforme protocolos vigentes para o pré-natal, desenvolvidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Óbito

Anualmente, são registrados óbitos por dengue, chikungunya e Zika no país. Para fins de vigilância, definições de óbitos são adotadas.

- Óbito por dengue: todo paciente que cumpra os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Quanto aos pacientes com dengue e

comorbidades que evoluírem para óbito no curso da doença, a causa básica do óbito dever ser considerada a dengue.

- Óbito por chikungunya: todo paciente que cumpra os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Considerando que os casos de chikungunya podem evoluir para as fases subaguda e crônica, é importante que os casos sejam investigados e discutidos em comitês de investigação com especialistas para a correta classificação do óbito.
- Óbito por Zika: todo paciente que cumpra os critérios de definição de caso suspeito ou confirmado e que morreu como consequência da doença. Considerando que os relatos de óbitos por Zika, exceto natimortos e recém-nascidos, são mais raros em comparação à dengue e à chikungunya, uma investigação mais criteriosa deve ser conduzida para o adequado encerramento dos óbitos.

Recomenda-se que os óbitos suspeitos ou confirmados por esses arbovírus sejam investigados utilizando-se o roteiro de investigação (Anexo D) e posteriormente, revisados por uma comissão interdisciplinar. Os óbitos necessitam de exames laboratoriais específicos para confirmação, se possível também após o óbito (imuno-histoquímica ou PCR em vísceras).

Notificação

Conforme descreve a Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, dengue, chikungunya e Zika são doenças de notificação compulsória, ou seja, todo caso suspeito e/ou confirmado deve ser comunicado ao Serviço de Vigilância Epidemiológica.

Já os óbitos suspeitos de dengue, chikungunya e Zika, além dos casos de chikungunya em áreas sem transmissão, são de notificação compulsória imediata, a ser realizada em até 24 (vinte e quatro) horas a partir do conhecimento da ocorrência de doença, agravo ou evento de Saúde Pública, pelo meio de comunicação mais rápido disponível, e posteriormente, devem ser inseridos no Sinan. Esse serviço deverá informar imediatamente o caso à equipe de controle vetorial local, para a adoção das medidas necessárias ao combate do vetor.

A notificação deve ser registrada no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan *online*), através da Ficha de Notificação/Investigação da dengue e chikungunya. Os casos de Zika devem ser notificados na ficha de notificação/conclusão e inseridas no Sinan Net.

Até que se tenha um sistema de informação que permita uma única entrada de dados para as três doenças (dengue, chikungunya e Zika), cada uma deve ser digitada conforme a suspeita inicial, e se descartada para essa 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’.

Os casos de manifestações neurológicas suspeitos de infecção prévia por dengue, Zika e chikungunya devem ser informados por meio de instrumento específico, o ‘Manual de Vigilância Sentinela de casos das Arbovírus Neuroinvasivas’.

Em situações epidêmicas, a coleta e o fluxo dos dados devem permitir o acompanhamento da curva da doença, com vistas ao desencadeamento e 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, Zika e chikungunya devem ser encerrados oportunamente, em até 60 dias após a data da notificação. Os dados de notificação, investigação e resultados dos exames laboratoriais específicos, juntamente com a análise da situação epidemiológica, subsidiarão o diagnóstico final, considerando-se as definições de caso.

Nos períodos epidêmicos, recomenda-se avaliar a capacidade local para investigar 100% dos casos notificados. Em situações nas quais esse procedimento for inviável, pode-se investigar os primeiros casos de uma área nova, casos graves de dengue, manifestações atípicas de chikungunya, casos de chikungunya em idosos, além de gestantes e recém-nascidos de mães virêmicas próximo ao parto. Para Zika, recomenda-se investigar os primeiros casos de uma área, 100% das gestantes, de recém-nascidos e crianças até três anos de idade. Também devem ser investigados 100% dos casos suspeitos de manifestações neurológicas e óbitos de dengue, chikungunya e Zika.

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

Medidas de vigilância

Envolve uma sequência de ações diferenciadas, estabelecidas de acordo com a situação epidemiológica do município, do status da infestação pelo *Aedes* e da circulação dos vírus da dengue, chikungunya e Zika em cada área.

É importante que se compare a ocorrência de casos no ano em relação à transmissão esperada para o local, e que se analise as notificações de dengue, chikungunya e Zika de forma integrada, verificando qual das doenças tem predominado 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 identificar a taxa de positividade para cada uma dessas doenças, evitando que se subestime a real situação do local, e os serviços de atendimento se organizarem para as demandas específicas e diferenciadas.

Além das análises isoladas, sugere-se a elaboração de curva única de taxa de incidência ou taxa de ataque, somando as três doenças, para identificação das áreas prioritárias dentro do município, do estado ou do país.

Área não infestada

O objetivo da vigilância é monitorar a introdução do *Aedes*, procurando detectar seus focos precocemente, debelá-los em tempo hábil e fazer a vigilância de casos suspeitos de acordo com as definições preconizadas. As seguintes atividades devem ser realizadas:

- notificação imediata dos casos suspeitos às instancias envolvidas na prevenção e controle da dengue, chikungunya e Zika;
- investigação do caso suspeito, para detectar o local provável de infecção; no caso de suspeita de autoctonia, solicitar à equipe uma pesquisa de *Ae. aegypti* na área (armadilhas de oviposição; coletas de adulto por aspiração ou por armadilhas; outras metodologias previamente pactuadas);
- solicitação da coleta de amostras de sangue dos casos suspeitos e seu encaminhamento imediato ao laboratório de referência, para confirmação laboratorial; a confirmação laboratorial dos casos é obrigatória nessas áreas.

Área infestada sem transmissão de dengue, chikungunya ou Zika

O objetivo da vigilância é monitorar os índices de infestação predial, e acompanhar as atividades das equipes de controle visando conhecer a distribuição geográfica do vetor, bem como seus índices de infestação, para identificação das áreas de maior risco para a introdução dos vírus. Com as informações obtidas pela vigilância, pode-se detectar os casos de forma oportuna, determinar o local provável de infecção, além de providenciar as ações pertinentes.

Nessa situação, recomenda-se implementar a vigilância das febres agudas exantemáticas e a vigilância sorológica (realizar sorologia de dengue em pacientes com suspeita inicial de rubéola e/ou sarampo, que tiveram resultado sorológico negativo para ambos), e aplicar os algoritmos estabelecidos para confirmação laboratorial dos casos, conforme estabelecido para cada uma das arboviroses (Figuras 2 a 7). A confirmação laboratorial dos casos, assim como recomendado para áreas não infestadas, é obrigatória.

Área com história prévia de transmissão de dengue, chikungunya ou Zika

O objetivo é detectar precocemente a circulação viral nos períodos não epidêmicos, identificar qual vírus está em circulação e é predominante, diminuir o número de casos e o tempo de duração da epidemia nos períodos epidêmicos.

Ações para períodos não epidêmicos

- Notificação e investigação de 100% dos casos suspeitos, com envio de dados conforme fluxo estabelecido para o município e estado, preenchendo a Ficha de Notificação/Investigação.
- Coleta de material para confirmação laboratorial de todos os pacientes suspeitos e concluir os casos. Atentar para as normas e procedimentos de coleta específicos de cada técnica/vírus.
- Notificação e investigação imediata dos óbitos notificados, para identificação e correção de seus fatores determinantes.
- Realização de busca ativa dos possíveis casos suspeitos, nas proximidades da residência, local de trabalho ou outros locais que os pacientes tenham frequentado.
- Elaboração ou atualização dos planos de contingência.
- Treinamento das equipes de vigilância, controle e assistência.
- Acompanhamento da curva epidemiológica para detectar mudança no padrão de transmissão.

Sugere-se o uso de diagramas de controle ou outros métodos estatísticos para o acompanhamento do aumento de casos. Uma vez detectado o aumento, criar sala de situação para acompanhar indicadores epidemiológicos, entomológicos, de controle vetorial, de assistência ao paciente e de 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).

Recomenda-se a implantação de vigilância ativa de casos e vírus a partir da estrutura local, podendo-se incluir a implantação 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 e seu 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 identificar qual arbovírus é predominante.

Ações para períodos epidêmicos

- Manutenção da notificação compulsória dos casos e da notificação compulsória imediata dos óbitos.
- Notificação e investigação imediata dos óbitos notificados, para identificação e correção dos seus fatores determinantes.

- 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.
- Monitoramento e orientação da realização de exames específicos para os grupos prioritários de dengue, chikungunya e Zika, evitando a sobrecarga dos laboratórios.
- Confirmação da maioria dos casos, a ser feita pelo critério clínico-epidemiológico, após a confirmação laboratorial da circulação do vírus circulante/predominante na área e da investigação epidemiológica dos primeiros casos. Em geral, tem-se estabelecido a coleta de sangue de um a cada dez pacientes (10%) com suspeita de febre da 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 prevenção e controle vetorial

O vetor é o único elo vulnerável da cadeia de transmissão de dengue, chikungunya e Zika, de forma que o controle da incidência está centrado na redução da densidade de infestação pelo *Aedes*. Assim como na vigilância, medidas diferenciadas devem ser adotadas conforme a situação epidemiológica.

Períodos não epidêmicos

Em municípios infestados, as atividades de vigilância entomológica devem ser executadas rotineiramente, em toda a área urbana do município, com a finalidade de levantar os índices larvários (predial, Breteau, recipientes, entre outros), com vistas ao monitoramento das ações realizadas e possíveis redirecionamentos necessários.

Esse é o momento ideal para a adoção de medidas que visem impedir epidemias futuras. É fundamental que a inspeção dos depósitos de difícil acesso seja realizada como uma rotina, devendo-se adotar uma estratégia diferenciada para essa inspeção. Uma vez identificados os criadouros do vetor, as atividades de rotina voltam-se para a redução desses depósitos, empregando-se, preferencialmente, métodos mecânicos. Os larvicidas, quando indicados, devem ser utilizados somente nos recipientes que não possam ser removidos, destruídos, descartados, cobertos ou manipulados de forma que se tornem incapazes de permitir a reprodução do vetor.

As ações de rotina, além de contribuírem para a redução da infestação por *Ae. aegypti*, podem prevenir sua reintrodução em outras áreas. Após detecção do aumento no número de casos, deve-se iniciar a intensificação do combate ao vetor.

Períodos epidêmicos

As ações de rotina (visita casa a casa, mobilização da população, mutirões de limpeza) devem ser intensificadas. Quando a situação epidemiológica (surto ou epidemia) indicar a necessidade de realizar ações que venham a ultrapassar a capacidade operativa do município, deve-se solicitar apoio em nível estadual.

As aplicações espaciais de inseticida a ultra baixo volume (UBV) devem ser utilizadas somente para bloqueio de transmissão e para controle de surtos ou epidemias. Tal ação deve-se realizar de forma programada, em locais específicos e com repetições periódicas, para que o efeito desejado – redução das fêmeas infectadas – seja alcançado. Trata-se de uma ação integrante de um conjunto de atividades emergenciais adotadas nessas situações, e seu uso deve ser concomitante com todas as demais ações de controle,

principalmente a diminuição de fontes de mosquito. Para a interrupção da atividade, avaliações entomo-epidemiológicas deverão ser consideradas, devendo-se adotar adotados procedimentos específicos para minimizar possíveis problemas, além de uma avaliação das atividades de rotina para correção de falhas. 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 operacionais na área delimitada, referentes ao período anterior (última visita realizada, criadouros predominantes, índice de pendência, execução do controle vetorial nos pontos de maior concentração de criadouros – depósitos de ferros velhos, cemitérios e borracharias, entre outros);
- realização de atividades de eliminação mecânica e tratamento de criadouros, redução de pendências, e bloqueio focal nas áreas delimitadas com o objetivo de trabalhar cada área em, no máximo, uma semana;
- priorização da supervisão na área estabelecida;
- realização de mutirão de limpeza com a comunidade e serviços de limpeza urbana, na área delimitada;
- fortalecimento das ações integradas com as equipes de saúde locais (se existentes) da área delimitada, definindo atribuições específicas de atuação;
- definição, em conjunto com a equipe de comunicação social, do apoio às ações de bloqueio.

Medidas de prevenção pessoal

- Roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia, quando os mosquitos são mais ativos, proporcionam alguma proteção às picadas dos vetores e podem ser incentivadas, principalmente durante surtos.
- Repelentes compostos por DEET, IR3535 ou Icaridin podem ser aplicados na pele exposta ou nas roupas. O uso dos repelentes deve estar em estrita conformidade com as instruções do rótulo.
- A utilização de mosquiteiro proporciona boa proteção para aqueles que dormem durante o dia (por exemplo: bebês, pessoas acamadas e trabalhadores noturnos).
- Para redução das picadas por mosquitos em ambientes fechados, recomenda-se o uso de inseticidas domésticos em aerossol, espiral ou vaporizador.
- A instalação de estruturas de proteção no domicílio, como telas em janelas e portas, também pode prevenir as picadas dos vetores.

Assistência ao paciente

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 do óbito por dengue, chikungunya e Zika. Toda a equipe de saúde, a partir da Atenção Básica, passando pelos serviços de urgência, unidades especiais de atendimento, enfermarias e unidades de terapia intensiva, tem papel fundamental na vigilância do 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.

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 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, de aumento súbito de casos de dengue, chikungunya ou Zika, normalmente aumenta a procura pelos serviços de saúde e isso pode ocasionar seu colapso. É necessário que cada município/estado tenha um plano de contingência para essa situação, que consiste em um minucioso e detalhado planejamento das atividades, para garantir o rápido acesso dos pacientes aos serviços, com menor tempo de espera pelo atendimento. A prioridade no atendimento deve-se basear na classificação de risco.

O processo de organização da rede de assistência exige a atuação integrada dos serviços de atenção e vigilância. Para dengue, consultar as Diretrizes para a Organização dos Serviços de Atenção à Saúde em Situação de Aumento de Casos ou Epidemias de Dengue (2013) e o Guia de Manejo Clínico da Dengue – adulto e criança (2016).

Em situações de aumento do número de casos de chikungunya, deve-se preparar os profissionais de saúde para o tratamento escalonado da dor, reabilitação e encaminhamento de casos crônicos – com persistência dos sintomas de dor – para atendimento com especialistas. 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 exemplo da dengue, os casos de chikungunya e de Zika devem receber atendimento prioritário da Atenção Básica.

A organização dos serviços para o atendimento dos recém-nascidos e crianças com suspeita de infecção congênita pelo Zika devem-se adequar às condutas estabelecidas no documento ‘Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no Âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional’.

Educação em saúde, comunicação e mobilização social

As ações de comunicação e mobilização são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser conduzidas de forma intersetorial, com apoio de entidades da sociedade civil. Devem-se utilizar meios de comunicação de massa (por seu grande alcance e eficácia), além de se produzir e distribuir material que contemple as especificidades regionais.

Em períodos epidêmicos, recomenda-se a definição de um porta-voz para:

- transmitir informações atualizadas;
- divulgar sinais e sintomas da complicação das doenças transmitidas pelo Aedes, para evitar óbitos;
- alertar sobre os perigos da automedicação, como o uso de analgésicos e antitérmicos, especialmente o ácido acetilsalicílico (AAS) e seus derivados, e de medicamentos para tratamento da dor;
- orientar a população a procurar a unidade básica de saúde, ao surgirem os primeiros sintomas;
- prestar esclarecimentos sobre medidas de autocuidado (vigorosa hidratação oral e repouso, em caso de suspeita de dengue), sinais de alarme e manifestações atípicas, e reforçar as ações realizadas no período não epidêmico.

Análise de dados/indicadores

A análise dos dados permite a avaliação da magnitude do problema e orienta/avalia as medidas que vêm sendo adotadas. Essa análise deve ser feita sistematicamente, em todos os níveis do sistema, considerando as diversas fontes de dados como GAL, Sinan, Sistema de Informações Hospitalares, Sistema de Informações sobre Mortalidade e Levantamento de Índice Rápido de Aedes.

A periodicidade das análises dependerá da situação epidemiológica e da organização do fluxo de informações. Contudo, as análises realizadas no período interepidêmico são fundamentais para detecção precoce nas mudanças de status no território.

É preciso considerar os dados referentes a distribuição e densidade do vetor, ocorrência de casos e confirmação laboratorial, para que as informações possam subsidiar a análise da situação epidemiológica e otimizar o uso dos recursos de controle disponíveis.

Os dados referentes aos casos devem ser consolidados, agrupados e ordenados segundo características de pessoa, tempo e lugar, para possibilitar uma avaliação de tendência da doença e comparação com igual período de anos anteriores.

Os dados devem ser atualizados periodicamente, bem como as curvas endêmica e epidêmica, para que forneçam uma visão global do evento e permitam o acompanhamento sistemático de sua evolução.

Nos boletins epidemiológicos, convém empregar linguagem clara e acessível, visando sua divulgação para a população, imprensa e dirigentes dos órgãos de saúde. Os municípios podem utilizar diagrama de controle, que possibilita analisar os níveis endêmicos da doença e, assim, identificar precocemente a ocorrência de epidemias.

A seguir, são listadas sugestões de informações/indicadores a serem monitorados:

- número e incidência de casos prováveis (casos notificados, excluídos os casos descartados) e confirmados
- 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 para as três doenças
- proporção e incidência de casos prováveis de dengue, chikungunya e Zika por faixa etária
- número e incidência de internações por faixa etária
- ocorrência de óbitos (número e taxa de letalidade)
- proporção de sorotipos isolados
- proporção de sorologias positivas
- tendência das manifestações neurológicas
- índice de infestação predial por *Aedes*
- índice de Breteau
- índice por tipo de recipiente

Alguns indicadores operacionais também devem ser monitorados, tais como:

- oportunidade de digitação e encerramento dos casos
- tempo de encerramento dos óbitos
- percentual de pendências nas visitas domiciliares
- cobertura de visita domiciliar

Bibliografia

APANDI, Y. et al. The first isolation of chikungunya virus from non-human primates in Malaysia.

Journal of General and Molecular Virology, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 35-39, 2009.

BORGHERINI, G. et al. Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: a study of 88 adult patients on reunion island. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 47, n. 4, p. 469-475, 15 Aug. 2008.

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

_____. 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, 2014.

_____. 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**. Brasília, 2016. 99 p.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Análise da situação das doenças transmissíveis no Brasil no período de 2000 a 2010. **Saúde Brasil 2011**: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília, 2012. p. 47-92.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Dengue**: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5. ed. Brasília, 2016. 58 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Chikungunya**: manejo clínico. Brasília, 2017. 65 p.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes nacionais para prevenção e controle de epidemias de dengue**. Brasília, 2009. 141 p.

BRITO, C. 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, Sep./ Oct. 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Clinical evaluation & disease**. 2015. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/chikungunya/hc/clinicalevaluation.html>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

_____. **Geographic distribution**. 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

CHYE, J. K. et al. Vertical transmission of dengue. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], v. 25, n. 6, p. 1374-1377, 1997.

DIAS, L. L. et al. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. **Transfusion**, [S.l.], v. 52, n. 8, p. 1667-1671, 2012.

FRITEL, X. et al. Chikungunya virus infection during pregnancy, Réunion, France, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 418-425, 2010. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/3/09-1403_article>. Acesso em: 12 jun. 2017.

GÉRARDIN, P. et al. Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. **PLoS Medicine**, [S.l.], v. 5, n. 3, p. e60, 2008. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050060. Disponível em: <<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050060>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

GUILHERME, J. M. et al. Seroprevalence of five arboviruses in Zebu cattle in the Central African Republic. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 90, n. 1, p. 31-33, 1996.

HALSTEAD, S. B. Pathophysiology and pathogenesis of dengue haemorrhagic fever. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regional Office for South-East Asia. **Monograph on dengue/dengue haemorrhagic fever**. New Delhi, 1993. p. 80-103. (Regional Publication, SEARO, n. 22).

JUPP, P. G.; MCINTOSH, B. M. Aedes furcifer and other mosquitoes as vectors of chikungunya virus at Mica, northeastern Transvaal, South Africa. **Journal of the American Mosquito Control Association**, [S.l.], v. 6, n. 3, p. 415-420, 1990.

- KALAYANAROOJ, S. et al. Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. **Journal of Infectious Diseases**, [S.l.], v. 176, p. 313-321, 1997.
- LAM, S. K. et al. Chikungunya infection: an emerging disease in Malaysia. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, [S.l.], v. 32, n. 3, p. 447-451, 2001.
- LENGLET, Y. et al. Chikungunya infection in pregnancy: evidence for intrauterine infection in pregnant women and vertical transmission in the parturient: Survey of the Reunion Island outbreak. **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, Paris, v. 35, n. 6, p. 578-583, 2006.
Disponível em: <<http://www.em-consulte.com/article/117958/alertePM>>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- LUMSDEN, W. H. R. An Epidemic of Virus Disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53 II: General description and epidemiology. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 49, n. 1, p. 33-57, 1955.
- MARTINEZ-TORRES, E.; POLANCO-ANAYA, A. C.; PLEITES-SANDOVAL, E. B. Why and how children with dengue die?. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, Ciudad de La Habana, v. 60, n. 1, p. 40-47, 2008.
- NIMMANNITYA, S. Clinical spectrum and management of dengue haemorrhagic fever. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, [S.l.], v. 18, n. 3, p. 392-397, 1987.
- _____. et al. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-64: observations on hospitalized patients with haemorrhagic fever. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 18, n. 6, p. 954-971, 1969.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas**. Washington, D.C., 2011.
- _____. **Perguntas y respuestas sobre el chikungunya**. 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9260&Itemid=40695&lang=es>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- _____. **Chikungunya: a new virus in the region of the Americas**. 2014. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9724:chikungunya-un-nuevo-virus-en-la-region-de-las-americas&Itemid=2&lang=en>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- _____. **Alerta Epidemiológica: fiebre por chikungunya y dengue en las Américas**. 2014. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=27048&Itemid&lang=es>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- _____. **Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis**. Washington, D.C., 2016. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- PADBIDRI, V. S.; GNANESWAR, T. T. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. **Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, and Immunology**, [S.l.], v. 23, n. 4, p. 445-451, 1979.
- PETERSEN, L. R.; TOMASHEK, K. M.; BIGGERSTAFF, B. J. Estimated prevalence of dengue viremia in Puerto Rican blood donations, 1995 through 2010. **Transfusion**, [S.l.], v. 52, n. 8, p. 1647-1651, 2012.
- PHUONG, C. X. T. et al. Evaluation of the World Health Organization standard tourniquet test in the diagnosis of dengue infection in Vietnam. **Tropical Medicine and International Health**, [S.l.], v. 7, p. 125-132, 2002.

- RAJAPAKSE, S.; RODRIGO, C.; RAJAPAKSE, A. Atypical manifestations of chikungunya infection. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 104, n. 2, p. 89-96, Feb. 2010.
- REPÚBLICA DOMINICANA. Ministerio de Salud Pública. **Guía de manejo clínico para la infección por el virus chikungunya (CHIKV)**. Santo Domingo, República Dominicana, 2014. ISBN: 978-9945-436-94-5.
- RIGAU-PEREZ, J. G. et al. Dengue and dengue haemorrhagic fever. **Lancet**, [S.l.], v. 352, p. 971-977, 1998.
- ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I: clinical features. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 49, n. 1, p. 28-32, 1955.
- ROSS, R. W. The Newala epidemic: III: The virus: isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic. **Epidemiology & Infection**, [S.l.], v. 54, p. 177-191, 1956. doi:10.1017/S0022172400044442.
- SILVA, J. B. **Qualidade dos sistemas de informação e incidência de casos graves de dengue no município de Goiânia/GO, 2005–2008**: estimativa pelo método de captura – recaptura. 2009. 81 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2009.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Guia de manejo da infecção pelo vírus zika**. 2016. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2016/07/Guia_Manejo_Zika_SBI.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- SRIKIATKHACHORN, A. et al. Natural history of plasma leakage in dengue hemorrhagic fever: a serial ultrasonic study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.l.], v. 26, n. 4, p. 283-290, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue and dengue haemorrhagic fever**. Geneva, 2008. (Factsheet, n. 117). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>>. Acesso em: 12 jun. 2017.
- YAKOB, L.; CLEMENTS, A. C. A. A mathematical model of chikungunya dynamics and control: the major epidemic on Réunion Island. **PLoS ONE**, [S.l.], v. 8, n. 3, p. e57448, 2013. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0057448>>. Acesso em: 12 jun. 2017.

Anexo A

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. A seguir, descrevem-se os exames laboratoriais específicos disponíveis, sua interpretação 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) responsável pela infecção. Pode ser realizado em amostras de sangue, líquido céfalo-raquidiano (LCR) e fragmentos de vísceras (fígado, baço, coração, pulmão, rim e cérebro). A amostra de sangue deve ser coletada na 1ª semana da doença, durante o período de viremia, preferencialmente até o 4º 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 em parte da preservação da amostra clínica, sendo recomendado mantê-la sob baixas temperaturas (-70°C).
- **Deteção do genoma viral pelo método da transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)** – o método pode ser realizado em amostras de sangue, soro, líquido céfalo-raquidiano (LCR), fragmentos de vísceras (fígado, baço, linfonodos, coração, pulmão, rim e cérebro) e ainda em lotes de mosquitos vetores. Esta técnica permite a detecção de quantidades reduzidas 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 e a detecção de quantidades mínimas de material genético em amostras de paciente fazem do RT-PCR um método para o diagnóstico precoce de infecção por DENV. Os resultados falso-positivos, geralmente, estão relacionados à manipulação inadequada das amostras. 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 da dengue durante a fase clínica inicial da doença. Este teste apresenta alta sensibilidade (variável de acordo com o sorotipo) durante os primeiros dias da febre, sendo encontrado tanto na infecção primária quanto na secundária. Apesar de o teste NS1 apresentar alta sensibilidade e especificidade, quando comparado a outras técnicas diagnósticas, a interpretação do resultado deve ser feita com cautela, e resultados negativos não afastam a possibilidade de dengue. Está disponível em duas metodologias: NS1 teste rápido (imunocromatográfico) e NS1 ELISA.
- **Pesquisa de anticorpos (sorologia)** – existem várias técnicas, sendo a captura de IgM por ELISA (MAC ELISA) o método de escolha, pois detecta infecções atuais ou recentes. Ele se baseia na detecção de anticorpos IgM para o DENV. Na maioria dos casos, somente uma amostra de soro é necessária para a confirmação diagnóstica; contudo, um resultado negativo em amostra de soro coletada em fase recente (antes do 6º dia após o início dos sintomas) não exclui o diagnóstico de

dengue, uma vez que, em alguns casos, os níveis de IgM tornam-se detectáveis pelo teste somente após esse período. O anticorpo IgM antidengue desenvolve-se com rapidez, geralmente a partir do 5o dia do início da doença, na maioria dos casos, e tanto as primoinfecções quanto as infecções secundárias apresentam esses anticorpos detectáveis.

Deve-se considerar a possibilidade de reação cruzada com Zika. Nesse sentido, cumpre seguir as recomendações e 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) 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** – realizado em material obtido após a morte do paciente. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, baço, coração, linfonodos, rins e 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, corados pela fosfatase alcalina ou peroxidase marcada com anticorpo específico. Essa técnica é bastante sensível e específica, sendo considerada exame confirmatório, e deve ser utilizada após o diagnóstico histopatológico presuntivo.

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

Métodos de diagnóstico	Tipos de espécime biológico	Quantidade	Períodos para coleta	Recipientes	Transporte	Armazenamento e conservação
Isolamento viral RT-PCR Detecção da proteína NS1 do vírus	Sangue Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5mL Adultos: 10mL	1º ao 5º dia de doença	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Nitrogênio líquido ou gelo seco	Transporte imediato: 4°C até no máximo 48h; após este período, manter a -70°C
	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Nitrogênio líquido ou gelo seco	Freezer (-70°C) ou nitrogênio líquido
Sorológico	Sangue/soro Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	Crianças: 2-5mL Adultos: 10mL	Entre o 6º e 30º dia após o início de sintomas	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Nitrogênio líquido ou gelo seco	Freezer (-20°C)
Histopatologia e imuno-histoquímica	Tecido Obtenção da amostra: necropsia ou punção	–	Logo após o óbito (no máximo até 12 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente, em formalina tamponada

Os frascos devem, obrigatoriamente, conter rótulo com as seguintes informações: nome completo do paciente, data da coleta e natureza da amostra (tipo de espécime biológico).

A confiabilidade dos resultados dos testes laboratoriais depende dos cuidados durante a coleta, manuseio, acondicionamento e transporte dos espécimes biológicos.

Anexo B

Orientações para procedimentos laboratoriais de chikungunya

Três tipos principais de testes laboratoriais são utilizados para diagnosticar CHIKV: isolamento do vírus, reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e sorologia. As amostras colhidas na primeira semana após o início dos sintomas devem ser testadas por dois métodos: sorológico (IgM e IgG ELISA) e virológico (RT-PCR e isolamento). As amostras são geralmente sangue (virológico) ou soro (sorológico); porém, nos casos neurológicos com características meningoencefálicas, líquido cefalorraquidiano também pode ser coletado para os testes laboratoriais, tanto virológicos como sorológicos. Nos casos fatais, a detecção do vírus por isolamento e por RT-PCR pode ser feita a partir de tecidos e/ou fragmentos de órgãos.

A seleção do teste laboratorial adequado baseia-se na origem da amostra (humana ou coleta de mosquitos) e no tempo de doença (data de início dos sintomas versus data de coleta), no caso de seres humanos.

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).

- Isolamento viral – a tentativa de isolamento do vírus pode ser realizada em mosquitos coletados no campo ou em amostras na fase aguda (entre o 1º e o 8º dia, preferencialmente até o 5º dia de doença), de soro, sangue total e líquido cefalorraquidiano (em casos de meningoencefalite). Deve-se coletar 2mL de sangue total com seringa estéril descartável, acondicionando em tubo plástico estéril com tampa de rosca, sem aditivos (EDTA, citrato etc) e congelado imediatamente (-70°C). As amostras de soro (2 mL) podem ficar a 4°C, no máximo por 6 horas, e imediatamente congeladas no freezer a -70°C ou no nitrogênio líquido.

As amostras devem ser transportadas refrigeradas para o laboratório o mais rapidamente possível (dentro de 48 horas), para serem inoculadas em linhagem de células sensíveis ou em camundongos recém-nascidos. O CHIKV produzirá efeito citopático típico dentro de três dias após a inoculação em uma variedade de linhagens de células, incluindo células Vero, C6/36, BHK-21, e HeLa. O isolamento do vírus pode ser realizado em frascos T-25 ou frascos estéreis. No entanto, dados recentes sugerem que o isolamento em frascos estéreis é mais sensível e produz efeitos citopáticos (CPE), se comparado ao isolamento em frascos tradicionais. O isolamento de CHIKV deve ser confirmado por imunofluorescência indireta (IFI) ou Fixação do Complemento, utilizando antissoro CHIKV específico ou por RT-PCR do sobrenadante de cultura ou de suspensão de cérebro de camundongos recém-nascidos. Até a introdução e transmissão estabelecida do vírus no Brasil, o isolamento do vírus só pode ser realizado em laboratórios de Biossegurança Nível 3 (BSL-3), para reduzir o risco de transmissão viral.

Em caso de óbito, devem-se obter fragmentos de vísceras, acondicionados separadamente em frascos estéreis, sem adição de conservantes ou aditivos, devidamente identificados (nome do fragmento de víscera, data da coleta e nome do paciente) e congelados imediatamente (-70°C) ou no nitrogênio líquido. Para o transporte deste material é indispensável usar gelo seco. Os tubos deverão ser de plástico, previamente esterilizados, com tampa de rosca, devidamente rotulados, lacrados com fita durex, envolvidos por gaze ou saco plástico, antes de serem colocados no gelo seco. Para exames de histopatologia e imunohistoquímica, as amostras serão fixadas no formol e devem ser mantidas e transportadas em temperatura ambiente.

Na etiqueta, deve constar o nome do paciente por extenso, data da coleta, número de protocolo em ordem numérica e nome da unidade de saúde. Para a identificação na etiqueta, usar caneta com tinta resistente ao meio de conservação (gelo), ou lápis.

- 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, armazenamento e 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 enzyme-linked immunosorbent assay – 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 (preferencialmente entre os primeiros 8 dias de doença) e convalescente (preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas ou entre o 14º e o 30º dias após a coleta de fase aguda). Deve-se coletar, no mínimo, 5mL de sangue sem anticoagulante, com seringa estéril descartável ou em tubo a vácuo com gel separador, realizando posteriormente a separação do soro sanguíneo. Acondicionar o soro obtido em tubos estéreis de plástico resistente, com tampa de rosca.

Para evitar risco de hemólise, deve-se fazer a separação do soro antes de enviá-lo ao laboratório. Deixar o sangue na temperatura ambiente por 20 a 30 minutos, para permitir a retração do coágulo, e centrifugar a 1.500 r.p.m. durante 10 minutos. Para separar o soro, no caso em que não for disponibilizada uma centrifuga, deixar repousar na temperatura ambiente por 2 a 24 horas (se for para sorologia) ou na geladeira a 4°C (fora do congelador), por um período máximo de 6 horas (se for para isolamento viral). O soro, assim obtido, deve ser decantado ou aspirado com pipeta Pasteur. Os soros obtidos para realização de estudos sorológicos podem ficar em temperatura ambiente por 24 horas, e em seguida, conservados a -20°C (no *freezer*) até o momento do transporte ou da realização dos testes.

O envio dos soros deverá ser feito com os tubos envolvidos em plástico, colocados em caixa de isopor contendo gelo seco ou gelo comum. Recomenda-se colocar o gelo comum em sacos plásticos ou o uso de bobinas (placas, gelox etc.). Quando o tempo de permanência das amostras na unidade for inferior a 8 horas, elas devem estar armazenadas a temperatura de 2°C a 8°C e seu transporte para o laboratório deve ser diário, em caixa com gelo.

Na etiqueta, deve constar o **nome do paciente por extenso, data da coleta**, número de protocolo em ordem numérica e nome da unidade de saúde. Para a identificação na etiqueta, usar caneta com tinta resistente ao meio de conservação (gelo), ou lápis.

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

Métodos de diagnóstico	Tipos de espécime biológico	Quantidade	Períodos para coleta	Recipientes	Transporte	Armazenamento e conservação
Isolamento viral RT-PCR	Sangue ou soro Obtenção da amostra: punção venosa ou punção intracardiaca (óbito)	2 mL	1º ao 8º dia de doença (preferencialmente, no 5º dia)	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Nitrogênio líquido ou gelo seco	Transporte imediato: 4°C até no máximo 48h; após este período, manter a -70°C
	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos) Obtenção da amostra: necropsia ou punção	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca		Freezer (-70°C) ou nitrogênio líquido
Sorológico	Soro Obtenção da amostra: punção venosa intracardiaca (óbito)	No mínimo 5 mL	Fase aguda: primeiros 8 dias de doença Fase convalescente: preferencialmente, entre 15 e 45 dias após início dos sintomas	Tubo estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	gelo seco ou gelo comum	Freezer (-20°C)
Histopatologia e imuno-histoquímica	Tecidos (fígado, rim, coração, baço, linfonodos)	Fragmento de 1cm	Logo após o óbito (no máximo, até 24 horas)	Frasco estéril de plástico resistente, com tampa de rosca	Fixadas no formol	Temperatura ambiente

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

Resultados típicos 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. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas. Washington, D.C.

Anexo C

Orientações para procedimentos laboratoriais de Zika

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

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

- Soro: 3ml em até 5 dias do início dos primeiros sintomas (fase aguda)
- Urina: 10ml em até 8 dias do início dos primeiros sintomas

Para sorologia IgM deverão ser colhidas duas amostras de soro, uma na fase aguda e outra na fase convalescente da doença:

- 1ª coleta (fase aguda): colher 3ml de soro de 3 a 5 dias após o início dos sintomas
- 2ª coleta (fase convalescente): colher 3ml de soro de 3 a 4 semanas após a 1ª coleta

Todas as amostras devem ser acompanhadas das informações clínicas e epidemiológicas 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	Tipo de material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte
Sorologia	Soro	Coletar cerca de 10ml de sangue do adulto, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta 3 a 5 dias após o início dos sintomas e a 2ª coleta após 3 a 4 semanas. Separar no mínimo 2 a 3ml do soro, para sorologia.	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em <i>freezer</i> a -20°C	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável
	Líquor	Coletar 1 ml	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em <i>freezer</i> a -20°C	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável
RT-PCR	Sangue/soro	Coletar cerca de 10ml de sangue sem anticoagulante, de 3 a 5 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 2 a 3ml do soro, para a RT-PCR.	Utilizar tubo plástico estéril, resistente a temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em <i>freezer</i> a -20 ou -70°C até o envio para o laboratório.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco
	Líquor	Coletar 1ml	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em <i>freezer</i> a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.	
	Urina	Coletar 10ml até 8 dias após o início dos sintomas	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. Conservar em <i>freezer</i> a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco
	Instruções para coleta e encaminhamento de amostras para diagnóstico laboratorial dos óbitos suspeito de Zika			
	Vísceras	Coletar 1cm³ de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço	Utilizar tubo plástico estéril sem NENHUM tipo de conservante (seco), resistente a temperatura ultra baixa, com tampa de rosca e boa vedação. Colocar o fragmento de cada víscera em tubos separados. Rotular os tubos com o nome do paciente, data de coleta e tipo de víscera. Conservar em <i>freezer</i> a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco
Histopatológico Imuno-histoquímica	Vísceras	Coletar 1cm3 de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço.	Utilizar frasco estéril, com tampa de rosca, contendo formalina tamponada a 10%. Rotular o frasco com o nome 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) SEM GELO. Conservar em temperatura ambiente.

Anexo D

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 ao caso que evoluiu para óbito, entrevistas com familiares - visita domiciliar - e quaisquer fontes consideradas relevantes para a investigação dos óbitos por dengue, chikungunya e Zika.

A coleta sistemática de dados deve-se realizar mediante instrumentos padronizados, permitindo a comparação entre os casos investigados ao longo do tempo. Esses instrumentos, que devem contemplar questões relativas ao atendimento/internação do paciente e a entrevistas com familiares, são complementares e permitem reconstruir a trajetória dos casos (Tópicos A e B do Anexo D).

Recomenda-se às unidades da federação, suas capitais e Distrito Federal, 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 reduzir a ocorrência de novos óbitos.

A - Investigação de óbito por arbovírus – Prontuário

Dados de Identificação (DI)

DI01. Nº SINAN: _____ DI02. Nº GAL: _____
 DI03. Nome do paciente: _____
 DI04. Data nascimento: ____/____/____ DI05. Idade: ____ [] D-dias, M-meses, A-anos
 DI06. Sexo: [] Masculino [] Feminino DI07. Nome da mãe: _____
 DI08. Telefone: (____) _____ DI09. Município de residência: _____
 DI10. UF: ____ DI11. Endereço: _____
 DI12. Bairro: _____ DI13. Ponto de referência: _____

Dados de Internação (IT)

IT01. Nome do serviço de saúde: _____
 IT02. Município de internação: _____
 IT03. Data de admissão: ____/____/____ IT04. Unidade: [] PS [] Clínica [] UTI [] Outro: IT04.1. _____
 IT05. Estadiamento: [] A [] B [] C [] D [] Não realizado
 IT06. Hipótese diagnóstica inicial: _____

Dados Clínicos (DC)

DC01. Houve sinais e sintomas de doença aguda antes da internação? [] Sim [] Não

DC02. Data início dos sintomas: ____/____/____

DC03. Sinais e sintomas apresentados: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

[] Febre	[] Cefaleia	[] Equimose
Data início: ____/____/____	[] Dor retroorbitária	[] Epistaxe
Duração (dias): ____	[] Mialgia	[] Hematoma
Temperatura máxima (°C): ____	[] Conjuntivite seca	[] Prostração
[] Hipotermia	[] Dor abdominal	[] Sonolência
Temperatura mínima (°C): ____	Intensidade: [] Leve	[] Irritabilidade
[] Dor articular	[] Moderada	[] Hipotensão postural
Extensão: [] Oligoarticular	[] Intensa	[] Lipotímia
[] Poliarticular	[] Artrite	[] Hepatomegalia
Intensidade: [] Leve	[] Tenossinovite	[] Esplenomegalia
[] Moderada	[] Edema de membros	[] Coriza
[] Intensa	Localização: [] Articular	[] Tosse
[] Exantema	[] Periarticular	[] Dispneia
Data início: ____/____/____	[] Disseminado	[] Dor de garganta
Duração (dias): ____	[] Diarreia	[] Faringite
Tipo exantema: [] Pruriginoso	[] Náuseas	[] Linfadenopatia
[] Macular	[] Vômitos	[] Paresia
[] Maculo-papular	[] Calafrios	[] Paralisia
[] Prurido	[] Petéquias	
[] Outros, especificar: _____		

DC4. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais: ☐ Sim ☐ Não Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Gestante	<input type="checkbox"/> Obesidade	<input type="checkbox"/> Etilismo
<input type="checkbox"/> Puérpera	<input type="checkbox"/> Cardiopatia crônica	<input type="checkbox"/> Hepatite crônica
<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica	<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Cirrose hepática
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Epilepsia	<input type="checkbox"/> Doenças reumatológicas
<input type="checkbox"/> Doença renal crônica	<input type="checkbox"/> Doença hematológica	
<input type="checkbox"/> Doença acidopéptica	<input type="checkbox"/> Tabagismo	
<input type="checkbox"/> Doença pulmonar obstrutiva crônica	<input type="checkbox"/> Outras patologias, especificar: _____	

DC5. Qualquer doença ou condição que afete a resposta imunológica para doenças infecciosas: ☐ Sim ☐ Não ☐ Não informado

DC5.1 Se sim especificar: _____

DC6. Houve descompensação clínica da enfermidade crônica (por exemplo: necessidade de aumentar dosagem medicamentosa)? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não informado

DC6.1. Se sim, especificar: _____

DC7. Houve outras manifestações clínicas após o quadro agudo? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não informado

Se Sim, especificar: _____

DC8. Manifestações neurológicas: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Meningoencefalite	<input type="checkbox"/> Neuropatia	<input type="checkbox"/> Alteração/rebaixamento
<input type="checkbox"/> Encefalite	<input type="checkbox"/> Síndrome de Guillain-Barré	<input type="checkbox"/> consciência
<input type="checkbox"/> Convulsões	<input type="checkbox"/> Síndrome cerebelar	<input type="checkbox"/> Coma
<input type="checkbox"/> Paresia	<input type="checkbox"/> Encefalomielite aguda disseminada	<input type="checkbox"/> Sinais meníngeos
<input type="checkbox"/> Paralisia	<input type="checkbox"/> Agitação	
<input type="checkbox"/> Outras, especificar: _____		

DC9. Manifestações oculares: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Neurite óptica	<input type="checkbox"/> Episclerite	<input type="checkbox"/> Uveíte
<input type="checkbox"/> Iridociclite	<input type="checkbox"/> Retinite	
<input type="checkbox"/> Outras, especificar: _____		

DC10. Manifestações dermatológicas: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Hiperpigmentação fotossensível	<input type="checkbox"/> Úlcera aftosa intertriginosa
<input type="checkbox"/> Dermatose vesículo-bolhosa	<input type="checkbox"/> Isquemia cutânea
<input type="checkbox"/> Outras, especificar: _____	

DC11. Quadro renal: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Nefrite	<input type="checkbox"/> Redução do débito urinário
<input type="checkbox"/> Insuficiência Renal Aguda	<input type="checkbox"/> Alteração da cor da urina
<input type="checkbox"/> Outras, especificar: _____	

DC12. Quadro hemorrágico: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

<input type="checkbox"/> Hematemese	<input type="checkbox"/> Sangramento do SNC	<input type="checkbox"/> Sangramento digestivo alto
<input type="checkbox"/> Melena	<input type="checkbox"/> Sangramentos cutâneos	<input type="checkbox"/> Sangramento digestivo baixo
<input type="checkbox"/> Metrorragia volumosa	<input type="checkbox"/> Sangramentos de mucosa oral	
<input type="checkbox"/> Sangramento cavitário (abdominal, torácico)		
<input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____		

DC13. Evoluiu para choque: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Taquicardia | <input type="checkbox"/> Extremidades frias |
| <input type="checkbox"/> Pulso débil ou inidentificável | <input type="checkbox"/> Tempo de enchimento capilar $\geq 3''$ |
| <input type="checkbox"/> PA diferencial convergente (≤ 20 mmHg) | <input type="checkbox"/> Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg) |
| <input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____ | |

DC14. Presença de outras complicações: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Miocardite | <input type="checkbox"/> Hipoadrenalismo |
| <input type="checkbox"/> Discrasias hemorrágicas | <input type="checkbox"/> Icterícia |
| <input type="checkbox"/> Pneumonia | <input type="checkbox"/> Edema agudo pulmonar |
| <input type="checkbox"/> Insuficiência respiratória | <input type="checkbox"/> Infecção associada à assistência à saúde |
| <input type="checkbox"/> Taquidispneia | <input type="checkbox"/> Outras, especificar: _____ |
| <input type="checkbox"/> Hepatite aguda | _____ |
| <input type="checkbox"/> Pancreatite aguda | _____ |

Evolução clínica (EC)

EC1. Houve remoção para UTI: ☐ Sim ☐ Não Se sim, data admissão: ____/____/____

EC1.2. Data alta da UTI: ____/____/____

EC2. Evolução:

☐ Transferência Data: ____/____/____ Para onde: _____

☐ Alta Data: ____/____/____

☐ Óbito Data: ____/____/____

EC3. Se óbito, preencha conforme a declaração de óbito (DO):

- A) _____
- B) _____
- C) _____
- D) _____
- I) _____
- II) _____

EC4. O corpo foi encaminhado para necropsia: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, descreva o laudo:

EC5. Se óbito fetal ou em menores de 1 ano, quando ocorreu em relação ao parto:

☐ Antes ☐ Durante ☐ Após ☐ Ignorado

Manejo Clínico (MC)

MC01. Recebeu soroterapia intravenosa: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

MC02. Data de início: ____/____/____ **MC03.** Usou por quantos dias: _____

MC04. Especificar volume diário infundido:

Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						
Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						
Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						
Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						
Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						
Data:	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Total (ml)						

MC05. Preencher conforme o uso de medicamentos durante a internação:

Classe	Especificar medicamento e dose	Data de início	Data do término
<input type="checkbox"/> Corticoides		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> AINES*		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Paracetamol		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antibióticos		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antivirais		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Anticoagulantes		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Imonoglobulina intravenosa		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Outros		/ /	/ /

* Anti-Inflamatórios não esteroides

Exames Laboratoriais Inespecíficos (LI)

LI01. Realizou algum tipo de exame de sangue: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar (Atenção: Se a quantidade de exames ultrapassar o espaço, priorizar os coletados nas primeiras 48h e os mais próximos da ocorrência do óbito):

Data Coleta	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
Hematócrito											
Hemoglobina											
Plaquetas											
Leucócitos											
Neutrófilos											

Eosinófilos										
Basófilos										
Monócitos										
Linfócitos										
Bastonetes										
AST - TGO										
ALT - TGP										
Ureia										
Creatinina										
Sódio										
Potássio										
Albumina										
Fosfatase Alcalina										
Bilir. total										
Bilir. direta										
Bilir. indireta										
Outro:										
Outro:										
Outro:										

LI2. Realizou punção líquórica: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

LI2.1. Data: ____ / ____ / ____ **LI2.2.** Aspecto: ☐ Límpido ☐ Turvo ☐ Hemorrágico ☐ Outro:

LI2.3. Análise bioquímica do líquido:

Hemácias (mm ³)	Leucócitos (mm ³)	Linfócitos (%)	Neutrófilos (%)	Leucócitos (%)	Basófilos (%)	Monócitos (%)	Eosinófilos (%)	Proteína (mg/dl)	Glicose (mg/dl)

LI3. Realizou algum exame de imagem: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Exame	Topografia	Data	Resultado	Se alterado, laudo
<input type="checkbox"/> Radiografia		/ /	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado	
<input type="checkbox"/> Ultrassonografia		/ /	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado	

<input type="checkbox"/> Tomografia		/ /	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado	
<input type="checkbox"/> Ressonância		/ /	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado	

Exames Laboratoriais Específicos (LE)LE01. Realizou algum exame etiológico: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Agente ¹	Amostra ¹	Data coleta	Sorologia ²	RT-PCR ³	Outra técnica*
<input type="checkbox"/> Zika vírus	<input type="checkbox"/> Soro	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Líquor	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Urina	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Visceras	/ /	<input type="checkbox"/> IHQ	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Dengue	<input type="checkbox"/> Soro	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Líquor	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Visceras	/ /	<input type="checkbox"/> IHQ	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Chikungunya	<input type="checkbox"/> Soro	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Líquor	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Visceras	/ /	<input type="checkbox"/> IHQ	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Outro agente, especificar:	<input type="checkbox"/> Soro	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Líquor	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Urina	/ /	<input type="checkbox"/> IgM <input type="checkbox"/> IgG	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> Visceras	/ /	<input type="checkbox"/> IHQ	<input type="checkbox"/>	

1 - [1] Realizado [2] Não realizado [9] Ignorado

2 - [1] Reagente [2] Não reagente [3] Inconclusivo [9] Ignorado

3 - [1] Detectável [2] Não detectável [3] Inconclusivo [9] Ignorado

*Nome da técnica e resultado

LE02. Houve isolamento de algum agente infeccioso por cultura: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar:

Material	Data coleta	Agente etiológico
	/ /	
	/ /	
	/ /	

LE03. Há alíquota guardada em algum laboratório: ☐ Sim ☐ Não - Se sim, especificar onde:**Encerramento (EN)**EN01. Encerramento: ☐ Confirmado ☐ Descartado ☐ Provável ☐ Inconclusivo ☐ Em investigaçãoEN02. Critério: ☐ Clínico-epidemiológico ☐ LaboratorialEN03. Classificação: ☐ Zika ☐ Dengue ☐ Chikungunya ☐ Outros, especificar: _____

Observações

Investigação (IN)

IN01. Data: ____ / ____ / ____ IN01. Investigador: _____

B - Investigação de óbito por arbovírus – Entrevista

Dados de Identificação (DI)

DI01. ID: _____ DI02. Nome do entrevistado: _____
 DI03. Data nascimento: ____ / ____ / ____ DI04. Idade: _____ [] D- dias, M- meses, A- anos
 DI05. Sexo: [] Masculino [] Feminino DI06. Grau de parentesco com o caso: _____
 DI07. Município de residência: _____ DI08. UF: _____
 DI09. Endereço: _____
 DI10. Ponto de referência: _____ DI11. Telefone: (____) _____

Assistência à Saúde (AS)

AS01. Antes do óbito a pessoa ficou doente? [] Sim [] Não [] Não sei

AS01.1. Se Sim, Qual a data de início dos sintomas: ____ / ____ / ____

AS02. Quais foram os sinais e sintomas apresentados: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

[] Febre	[] Cefaleia	[] Equimose
Data início: ____ / ____ / ____	[] Dor retroorbitária	[] Epistaxe
Duração (dias): ____	[] Mialgia	[] Hematoma
Temperatura máxima (°C): ____	[] Conjuntivite seca	[] Prostração
[] Hipotermia	[] Dor abdominal	[] Sonolência
Temperatura mínima (°C): ____	Intensidade: [] Leve	[] Irritabilidade
[] Dor articular	[] Moderada	[] Hipotensão postural
Extensão: [] Oligoarticular	[] Intensa	[] Lipotímia
[] Poliarticular	[] Artrite	[] Hepatomegalia
Intensidade: [] Leve	[] Tenossinovite	[] Esplenomegalia
[] Moderada	[] Edema de membros	[] Coriza
[] Intensa	Localização: [] Articular	[] Tosse
[] Exantema	[] Periarticular	[] Dispneia
Data início: ____ / ____ / ____	[] Disseminado	[] Dor de garganta
Duração (dias): ____	[] Diarreia	[] Faringite
Tipo exantema: [] Pruriginoso	[] Náuseas	[] Linfadenopatia
[] Macular	[] Vômitos	[] Paresia
[] Maculo-papular	[] Calafrios	[] Paralisia
[] Prurido	[] Petéquias	
[] Outros, especificar: _____		

AS03. Fez uso de medicação sem prescrição médica por conta deste quadro clínico? ☐ Sim ☐ Não

Se sim, especificar:

Classe	Especificar o medicamento e dose	Data de início	Data do término
<input type="checkbox"/> Corticoides		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> AINES*		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Paracetamol		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antibióticos		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antivirais		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Anticoagulantes		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS04. Procurou atendimento médico por conta deste quadro clínico? ☐ Sim ☐ Não

AS05. Se sim, quantos serviços de saúde ele (a) procurou? ☐ Descreva como foi o atendimento:

Nome serviço saúde	Município	Data atendimento	Hipótese diagnóstica	Conduta
		/ /		<input type="checkbox"/> Alta (/ /) <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Transferência
		/ /		<input type="checkbox"/> Alta (/ /) <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Transferência
		/ /		<input type="checkbox"/> Alta (/ /) <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Transferência
		/ /		<input type="checkbox"/> Alta (/ /) <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Transferência
		/ /		<input type="checkbox"/> Alta (/ /) <input type="checkbox"/> Internação <input type="checkbox"/> Transferência

AS06. Durante estes atendimentos foi prescrito algum medicamento? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei

Se sim, especificar:

Classe	Especificar o medicamento e dose	Data de início	Data do término
<input type="checkbox"/> Corticoides		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> AINES*		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Paracetamol		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antibióticos		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Antivirais		/ /	/ /

<input type="checkbox"/> Anticoagulantes		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Reidratação oral		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Soroterapia venosa		/ /	/ /
<input type="checkbox"/> Outros		/ /	/ /

* Anti-inflamatórios não esteroides

AS07. Fazia uso de medicamento de uso contínuo? ☐ Sim ☐ Não

Se sim, especificar qual (is):

AS08. Presença de comorbidades ou condições clínicas especiais: ☐ Sim ☐ Não

Se sim, especificar: 1 – Sim, 2 – Não, 3 – Não informado

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Gestante | <input type="checkbox"/> Asma |
| <input type="checkbox"/> Puérpera | <input type="checkbox"/> Epilepsia |
| <input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial Sistêmica | <input type="checkbox"/> Doença hematológica |
| <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Tabagismo |
| <input type="checkbox"/> Doença renal crônica | <input type="checkbox"/> Etilismo |
| <input type="checkbox"/> Doença acidopéptica | <input type="checkbox"/> Hepatite crônica |
| <input type="checkbox"/> Obesidade | <input type="checkbox"/> Cirrose hepática |
| <input type="checkbox"/> Cardiopatia crônica | <input type="checkbox"/> Doenças reumatológicas |
| <input type="checkbox"/> Doença pulmonar obstrutiva crônica | |
| <input type="checkbox"/> Outras patologias, especificar: _____ | |

Contactantes (C)

C01. Mais alguém que morava com o caso adoeceu no mesmo período? ☐ Sim ☐ Não

Se sim, especificar:

C02. Quantas pessoas adoeceram: _____

C03. Quais foram os sinais e sintomas que eles apresentaram:

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Febre | <input type="checkbox"/> Prurido | <input type="checkbox"/> Sangramento de mucosa |
| <input type="checkbox"/> Cefaleia | <input type="checkbox"/> Prostração | <input type="checkbox"/> Coriza |
| <input type="checkbox"/> Mialgia | <input type="checkbox"/> Diarreia | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Artralgia | <input type="checkbox"/> Vômitos | <input type="checkbox"/> Insuficiência respiratória |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Dor abdominal | <input type="checkbox"/> Conjuntivite |
| <input type="checkbox"/> Edema de membros | <input type="checkbox"/> Sonolência | <input type="checkbox"/> Linfadenopatia |
| <input type="checkbox"/> Tenossinovite | <input type="checkbox"/> Irritabilidade | <input type="checkbox"/> Dor de garganta |
| <input type="checkbox"/> Exantema | <input type="checkbox"/> Hipotensão postural ou lipotimia | |
| <input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____ | | |

Observações

Investigação (I)

I01. Data: ____/____/____ **I02.** Investigador: