

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES
Doutorado em Saúde Pública**

IRACEMA DE JESUS ALMEIDA ALVES JACQUES

**Infecções por arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV) em gestantes com
complicações obstétricas em uma maternidade de referência do Nordeste do
Brasil: incidência, manifestações clínico-laboratoriais e desfechos maternos e
neonatais**

**RECIFE
2021**

IRACEMA DE JESUS ALMEIDA ALVES JACQUES

Infecções por arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV) em gestantes com complicações obstétricas em uma maternidade de referência do Nordeste do Brasil: incidência, manifestações clínico-laboratoriais e desfechos maternos e neonatais

Tese apresentada ao Doutorado em Saúde Pública do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Métodos e técnicas em epidemiologia aplicada à vigilância e controle de doenças transmissíveis.

Orientadora:

Dra. Maria Cynthia Braga

Coorientadoras:

Dra. Leila Katz

Dra. Priscila Mayrelle da Silva Castanha

Recife

2021

**Catálogo na fonte: Biblioteca Luciana Borges Abrantes dos Santos
Instituto Aggeu Magalhães / Fundação Oswaldo Cruz**

J21i Jacques, Iracema de Jesus Almeida Alves.
Infecções por arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV) em gestantes com complicações obstétricas em uma maternidade de referência do Nordeste do Brasil: incidência, manifestações clínico-laboratoriais e desfechos maternos e neonatais / Iracema de Jesus Almeida Alves Jacques. — Recife : [s.n.], 2021.
146 p. : il. ; 30 cm.

Tese (doutorado) — Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2021.

Orientadora: Maria Cynthia Braga;
coorientadoras: Leila Katz, Priscila Mayrelle da Silva Castanha.

Programa de Pós-graduação em Saúde Pública.

1. Zika vírus. 2. Vírus da dengue. 3. Vírus chikungunya. 4. Complicações na gravidez. 5. Epidemiologia. 6. Recém-nascido. I. Braga, Maria Cynthia. II. Katz, Leila. III. Castanha, Priscila Mayrelle da Silva. IV. Título.

IRACEMA DE JESUS ALMEIDA ALVES JACQUES

Infecções por arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV) em gestantes com complicações obstétricas em uma maternidade de referência do Nordeste do Brasil: incidência, manifestações clínico-laboratoriais e desfechos maternos e neonatais

Tese apresentada ao Doutorado em Saúde Pública do Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Métodos e técnicas em epidemiologia aplicada à vigilância e controle de doenças transmissíveis.

Aprovado em: 24 de setembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Maria Cynthia Braga
Instituto Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Celina Turchi Martelli
Instituto Aggeu Magalhães/ Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque
Instituto Aggeu Magalhães/ Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Ariani Impieri de Souza
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Dra. Marli Tenório Cordeiro
Instituto Aggeu Magalhães/ Fundação Oswaldo Cruz

Dedico esta tese a minha filha, Yasmim de Jesus Jacques, que ainda em meu ventre é a razão da minha força e superação nos momentos difíceis, como também minha fonte de felicidade e completitude. Para você, todo o meu amor!

AGRADECIMENTOS

A Deus, digno de toda honra e glória, dono de tudo e de todas as coisas, que pelo seu infinito amor me permitiu chegar até aqui.

A minha mãe, grande matriarca da família, Rivânia de Jesus Alves, meu estimado exemplo de força, fé e bondade. Meu pai, Jânio Almeida Alves, pelo apoio e confiança.

Ao meu irmão, Jânio Almeida A. Filho, por todo seu amor incondicional e parceria nessa jornada da vida.

Ao melhor marido que Deus poderia me presentear, Ygor Jacques A.B. da Silva, o maior amor da minha vida, meu grande impulsor, confidente e conselheiro, por tornar meus dias ainda mais felizes.

A minha orientadora, feminista e empoderada, Dra. Cynthia Braga, pelo grande exemplo de pesquisadora e acima de tudo por todos os ensinamentos pessoais e profissionais, minha eterna gratidão.

A minha coorientadora Dra. Priscila Castanha, a quem externo minha admiração pela sua resiliência, sabedoria e parceria integral. A minha coorientadora Dra. Leila Katz, pela paciência, empatia e importantes contribuições à pesquisa.

Ao grupo de pesquisa “Poderosxs” criado com o intuito de empoderar as mulheres na ciência. Nominalmente a Yasmim Lucena, Marília Sena, Ana Beatriz Guiles e Gabriela Militão, grandes parceiras no trabalho e na vida dessa jornada de doutoramento, pelo compromisso, cumplicidade e, sobretudo, amizade. As grandes doutoras mentoras Almerice Lopes e Paula Oliveira pela parceria e amizade e aos queridos Raldney, Melina e Helena. A equipe de Laboratório, Verônica Gomes, Rafaela Menezes, Diegina de Oliveira e Elisa Almeida.

As mães que gentilmente concordaram em participar da pesquisa. Aos profissionais do IMIP, em especial Raisal Oliveira, Camila Almeida, Marina Catena, Valéria Galdino, Leuridan Torres, Wasty de Deus, Alan e as enfermeiras Xênia, Paloma, Natália, Kenia e Amanda.

Aos doutores e pesquisadores: Fátima Militão e Celina Turchi, as quais registro minha gratidão por toda ajuda intelectual durante cada etapa dessa trajetória; Marli Tenório, Rafael França e Ernesto Torres, pela parceria e ricos conhecimentos.

As queridas doutoras Ana Brito, Naíde Teodósio e Louisiana Regadas por toda amizade, confiança e oportunidades; bem como a Janaína Miranda pelos

ensinamentos e empatia; e, Sinval Brandão, pela confiança e incentivos.

A todos os profissionais que compõe o IAM/Fiocruz incluindo o corpo docente da pós-graduação e os setores de secretaria acadêmica, escritório de projetos, coordenação de ensino, transporte, portaria, biblioteca e serviços gerais por todo carinho e atenção.

A todos os meus familiares e amigos que compartilharam minha trajetória profissional e pessoal e aos colegas de ensino e profissão do IAM dos departamentos de Saúde Coletiva (NESC), virologia (Lavite) e Parasitologia.

JACQUES, Iracema de Jesus Almeida Alves. **Infecções por arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV) em gestantes com complicações obstétricas em uma maternidade de referência do Nordeste do Brasil**: incidência, manifestações clínico-laboratoriais e desfechos maternos e neonatais. 2021. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife. 2021

RESUMO

As infecções arbovirais pelos vírus Zika (ZIKV), dengue (DENV) e chikungunya (CHIKV) durante a gestação têm sido associadas a graves complicações maternas e neonatais. O objetivo deste estudo foi investigar a ocorrência de infecções atuais/recentes por DENV, ZIKV e CHIKV e características clínicas, laboratoriais, desfechos maternos e neonatais associados, em gestantes com complicações obstétricas hospitalizadas em uma maternidade de referência do Recife, entre outubro/2018 e maio/2019. Dados sociodemográficos e clínicos da mãe e do neonato foram obtidos por entrevista e análise de prontuário. Amostras pareadas de sangue materno foram obtidas no momento da admissão no estudo e duas semanas após, para rastreamento de infecção arboviral por testes molecular (RT-qPCR) e sorológico (IgG, IgM e PRNT). A associação das características maternas com o evento foi analisada pelos testes Qui-quadrado e Teste T ou ANOVA. Das 780 participantes, 93,1% apresentaram exposição prévia ao DENV (IgG). Marcadores de infecção atual/recente (IgM e/ou RT-qPCR) por arbovírus foram detectados em 130 (16,6%) gestantes, das quais 9,4% por CHIKV, 7,4% por ZIKV e 0,4% por DENV. A maioria das infecções por ZIKV foi detectada por ensaios moleculares (89,6%) e a maioria das infecções por CHIKV detectadas por sorologia (95,9%). Características clínicas maternas não estiveram estatisticamente associados às infecções. Observou-se maior frequência de valores alterados de uréia (94% vs 81,8%), ácido úrico (40,6% vs 14,3%), TGP (21,9% vs 12,8%), proteinúria (75% vs 47,4%) e prescrição de corticoterapia (40,5% vs 24,8%) nas gestantes infectadas quando comparadas às não infectadas ($p \leq 0,05$). Diagnóstico de sepse neonatal foi mais frequente nos neonatos das mães infectadas em relação às mães não infectadas (15,7% vs 8,3%; $p = 0,03$). Os resultados alertam para a necessidade de rastreamento de infecções arbovirais em gestantes com complicações obstétricas em áreas endêmicas, independente da ausência de sinais/sintomas sugestivos de doença arboviral.

Palavras-chave: zika vírus; vírus da dengue; vírus chikungunya; complicações na gravidez; epidemiologia; recém-nascido.

JACQUES, Iracema de Jesus Almeida Alves. **Arbovirus infections (DENV, ZIKV e CHIKV) in pregnant women with obstetric complications in a reference maternity hospital in Northeast Brazil**: incidence, clinical and laboratory manifestations and maternal and neonatal outcomes. 2021. Thesis (Doctorate in Public Health) - Instituto Aggeu Magalhães, Oswaldo Cruz Foundation, Recife. 2021

ABSTRACT

Arboviral infections by Zika (ZIKV), dengue (DENV) and chikungunya (CHIKV) viruses during pregnancy have been associated with severe maternal and neonatal complications. The aim of this study was to investigate the occurrence of current/recent infections by DENV, ZIKV and CHIKV and associated clinical, laboratory, maternal and neonatal outcomes, in pregnant women with obstetric complications hospitalized in a reference maternity hospital in Recife, between October/2018 and May/2019. Sociodemographic and clinical data of the mother and neonate were obtained by interview and analysis of medical records. Paired samples of maternal blood were obtained at study admission and two weeks later for screening for arboviral infection by molecular (RT-qPCR) and serological (IgG, IgM, and PRNT) tests. The association of maternal characteristics with the event was analyzed using the chi-square test and the T test or ANOVA. Of the 780 participants, 93.1% had previous exposure to DENV (IgG). Markers of current/recent infection (IgM and/or RT-qPCR) by arbovirus were detected in 130 (16.6%) pregnant women, of which 9.4% by CHIKV, 7.4% by ZIKV and 0.4% by DENV. Most ZIKV infections were detected by molecular assays (89.6%) and most CHIKV infections were detected by serology (95.9%). Maternal clinical characteristics were not statistically associated with infections. A higher frequency of altered urea values (94% vs 81.8%), uric acid (40.6% vs 14.3%), TGP (21.9% vs 12.8%), proteinuria (75 % vs 47.4%) and prescription of corticosteroids (40.5% vs 24.8%) in infected pregnant women when compared to non-infected ones ($p \leq 0.05$). Diagnosis of neonatal sepsis was more frequent in neonates of infected mothers compared to uninfected mothers (15.7% vs 8.3%; $p = 0.03$). The results point to the need to screen for arboviral infections in pregnant women with obstetric complications in endemic areas, regardless of the absence of signs/symptoms suggestive of arboviral disease.

Keywords: zika virus; dengue virus; chikungunya virus; pregnancy complications; epidemiology; newborn.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características sociodemográficas, clínicas e status de infecção por arbovírus na população de estudo. IMIP, 2018-2019	64
Tabela 2 -	Distribuição de frequência dos marcadores laboratoriais de infecção de acordo com a definição de caso (ativa ou recente) e análises laboratoriais na população de estudo. IMIP, 2018-2019	67
Tabela 3 -	Características clínicas das gestantes e tipo de complicação obstétrica, de acordo com o tipo de arbovírus. IMIP, 2018-2019	68
Tabela 4 -	Características clínicas maternas de acordo com o <i>status</i> de infecção arboviral e tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV). IMIP, 2018-2019	70
Tabela 5 -	Características clínicas maternas de acordo com o <i>status</i> de infecção arboviral e o tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019	71
Tabela 6 -	Características dos testes hematológicos e bioquímicos maternos de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019	73
Tabela 7 -	Características laboratoriais maternas de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população do estudo. IMIP, 2018-2019	74
Tabela 8 -	Características e desfechos neonatais de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
CAM	Centro de Atenção à Mulher
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHIKV	Vírus chikungunya
DENV	Vírus dengue
DHL	Desidrogenase Láctica
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
ELISA	Ensaio imunoenzimático
FHD	Febre Hemorrágica da Dengue
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Fetal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IAM	Instituto Aggeu Magalhães
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IH	Inibição da Hemaglutinação
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
LaViTE	Laboratório de Virologia e Terapia Experimental
MS	Ministério da Saúde

NS1	Proteína não estrutural 1
NK	Natural Killers
OD	<i>Odss Ratio</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRNT	Prova de Neutralização por Redução de Placa
RT-qPCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
RCIU	Restrição ou retardo do crescimento intrauterino
RN	Recém-Nascido
RPMOpt	Ruptura Prematura de Membranas Ovulares pré-termo
RR	Risco Relativo
SCD	Síndrome do Choque da Dengue
SDR	Síndrome do Desconforto Respiratório
SE	Semana Epidemiológica
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
Síndrome <i>HELLP</i>	Síndrome caracterizada por Hemólise, Elevação de enzimas hepáticas e Plaquetopenia
SNC	Sistema Nervoso Central
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase oxalacética
TGP	Transaminase pirúvica
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TORCH	Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

UTI Unidade de Terapia Intensiva

ZIKV Vírus Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	Infecções por dengue durante a gestação: epidemiologia, ciclo biológico, diagnóstico, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais	22
2.2	Infecções por Zika durante a gestação: epidemiologia, diagnóstico, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais	29
2.3	Infecções por chikungunya durante a gestação: ciclo biológico, diagnóstico, epidemiologia, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais	36
3	PERGUNTA CONDUTORA	40
4	OBJETIVO GERAL	41
4.1	Objetivos específicos	41
5	PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	42
5.1	Desenho e local de estudo	42
5.2	População do estudo	42
5.2.1	Critérios de exclusão	43
5.3	Cálculo amostral	44
5.4	Coleta de dados clínicos	44
5.5	Coleta, armazenamento e transporte das amostras biológicas	45
5.6	Procedimentos laboratoriais	46
5.6.1	Descrição dos ensaios de RT-qPCR em tempo real	50
5.6.2	Descrição dos ensaios imunoenzimáticos (ELISA)	51
5.7	Banco de dados e plano de análise estatística dos dados	59
5.8	Aspectos éticos	60
6	RESULTADOS	61
7	DISCUSSÃO	74
8	CONCLUSÕES	84
	REFERÊNCIAS	86

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	103
APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE).....	105
APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO DA PESQUISA E FORMULÁRIO DA MULHER.....	107
APÊNDICE D - FORMULÁRIO DO NEONATO.....	117
APÊNDICE E - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE RETORNO DA MÃE E CONCEPTO.....	121
APÊNDICE F – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA VIRUSES.....	122
APÊNDICE G - DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DAS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS.....	137
APÊNDICE H - DEFINIÇÃO DE CASOS DE COMPLICAÇÕES NEONATAIS.....	140
ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IAM.....	143

1 INTRODUÇÃO

As arboviroses, doenças transmitidas por artrópodes hematófagos, têm constituído um grave e crescente risco à saúde das populações, sendo responsáveis por mais de 17% de todas as doenças infecciosas no mundo (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2018). Essas doenças têm levado ao aumento expressivo de hospitalizações e a mais de um milhão de mortes anuais, a maioria em regiões tropicais e subtropicais do planeta (GOVINDARAJAN *et al.*, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020). Entre as arboviroses de maior relevância em termos de patogenicidade, destacam-se as ocasionadas pelos vírus dengue (DENV) e Zika (ZIKV), ambas pertencentes à família *Flaviviridae*; e o vírus chikungunya (CHIKV), da família *Togaviridae* (NAG; BRECHER; KRAMER, 2016).

A transmissão destes arbovírus ocorre majoritariamente pelo repasto sanguíneo de artrópodes hematófagos infectados, em geral mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor destas arboviroses no Brasil (GUBLER, 2001; MARINHO *et al.*, 2017). Outras vias de transmissão conhecidas são a vertical - via transplacentária ou durante o parto - (ARAUJO *et al.*, 2018; GÉRARDIN *et al.*, 2008; ROLÓN *et al.*, 2015), a transfusional (BIERLAIRE *et al.*, 2017) e sexual, sendo estas últimas vias específicas do ZIKV (FOY *et al.*, 2011; MUSSO *et al.*, 2015).

Em relação ao DENV, estima-se que, anualmente, quase a metade da população mundial está sob o risco de ser infectada pelo vírus (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020). No Brasil, país com o maior número de casos e mortes por arboviroses da América Latina, a co-circulação dos quatro sorotipos do DENV (DENV1-4) resultou em um aumento dramático do número de casos da doença nos últimos anos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020).

A recente circulação do vírus ZIKV na região do Pacífico, nas Américas e no sudeste da Ásia, incluindo, Índia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã e Indonésia, levou a um aumento sem precedentes nas complicações relacionadas à doença, incluindo a síndrome de *Guillain-Barré* e a síndrome da Zika congênita (PAIXAO *et al.*, 2018a). No Brasil, a introdução do ZIKV na região Nordeste, que concentrou inicialmente 90% dos casos do país (AGUIAR *et al.*, 2018), seguiu para uma rápida expansão nacional e acarretou epidemias explosivas com cerca de dois milhões de casos suspeitos registrados nos anos subsequentes (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas, o CHIKV tornou-se foco de atenção devido a sua rápida

disseminação e alta magnitude de surtos na África, Ásia, ilhas do Oceano Índico e Europa, e mais recentemente nas Américas (MAYER; TESH; VASILAKIS, 2017; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020). No Brasil, os primeiros casos de CHIKV foram notificados em 2014, sendo a região Nordeste responsável pela maioria das notificações da doença do país (BRITO *et al.*, 2017; MAGALHAES *et al.*, 2017). Em 2019, já haviam sido notificados aproximadamente 600.000 casos prováveis de infecção por CHIKV no território brasileiro (BRASIL, 2019), com elevado do número de internações hospitalares e de mortes por complicações (BRITO *et al.*, 2017).

Historicamente, a região Nordeste tem se destacado pela elevada incidência de arboviroses no Brasil. Desde a introdução do DENV, na década de 1980, esta região tem sido afetada por sucessivas epidemias do arbovírus (FARES *et al.*, 2015), tendo o estado de Pernambuco concentrado a maioria dos casos da doença entre 2014 e 2017 (CARMO *et al.*, 2020). Com a introdução do ZIKV no país, em 2015, o estado de Pernambuco foi responsável por cerca de 70% dos casos notificados, tendo sido considerado o epicentro de epidemia de microcefalia congênita relacionada à infecção pelo ZIKV no Brasil (FRANÇA *et al.*, 2018). Neste mesmo período, a introdução do CHIKV neste estado resultou em grave epidemia (MAGALHÃES *et al.*, 2017), quando se registrou elevada letalidade, principalmente na população idosa e em indivíduos com comorbidades (BRITO *et al.*, 2017).

Anualmente, 90% das gestações em todo o mundo ocorrem em áreas endêmicas ou epidêmicas de arbovírus (incluindo ZIKV, DENV e CHIKV) e os 10% restantes das mulheres grávidas estão em risco de exposição ao viajar para áreas de circulação de arbovírus (CHARLIER *et al.*, 2017). Em Pernambuco, durante as epidemias de Zika e chikungunya, ocorridas de 2015 a 2016, foram notificados cerca de quatro mil casos suspeitos de arboviroses em gestantes, entre as quais 34% possuíam evidência laboratorial de infecção ativa para CHIKV, 12% para DENV e 7% para ZIKV (BRASIL, 2017a; EDER *et al.*, 2016).

As manifestações clínicas das arboviroses em gestantes são geralmente semelhantes às observadas na população em geral, entretanto observa-se maior chance de desenvolver quadros graves da doença, bem como maior risco de desenvolvimento de complicações obstétricas (CHARLIER *et al.*, 2017) Além disso, a transmissão vertical do arbovírus pela placenta ou durante o parto pode levar a complicações no feto, como afecções neonatais, malformações e comprometimento

neurológico (CHARLIER *et al.*, 2017; CONTOPOULOS *et al.*, 2018; NITHIYANANTHAM; BADAWI, 2019; POULIOT *et al.*, 2017).

Em relação às complicações maternas secundárias à infecção pelo DENV, tem-se registrado casos de trombocitopenia grave, pré-eclâmpsia, sinais e sintomas semelhantes à síndrome *HELLP- Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count* (VOUGA *et al.*, 2019), sangramento vaginal e morte materna (MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018; PAIXÃO *et al.*, 2018b; SHARMA *et al.*, 2016). Em relação às complicações no feto ou neonato, há relatos da ocorrência de prematuridade, baixo peso, sepse, hemorragia gástrica e óbito (MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018; NUJUM *et al.*, 2019; PAIXAO *et al.*, 2016).

Em relação à infecção pelo ZIKV, informações sobre complicações maternas atribuídas à infecção ainda são limitadas, porém há relatos de pré-eclâmpsia (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018), sangramento vaginal (BRASIL *et al.*, 2016) e de perda gestacional precoce (MARRS *et al.*, 2016; MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016b). Ao contrário, as complicações fetais e neonatais secundárias relacionadas à infecção materna pelo ZIKV tem sido amplamente descritas, havendo evidências da ocorrência de retardo do crescimento intrauterino (RCIU), microcefalia (ARAUJO *et al.*, 2018; BRASIL *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2019; MELO *et al.*, 2020; SANCHEZ *et al.*, 2020), anomalias fetais (BRASIL *et al.*, 2016; VOUGA *et al.*, 2021), morte fetal (AYSE *et al.*, 2016), outras alterações do sistema nervoso central e alterações oculares (OLIVEIRA *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018; SONJA *et al.*, 2016).

Quanto às complicações obstétricas secundárias à infecção pelo CHIKV, têm sido reportados casos de hipertensão gestacional, ruptura prematura de membranas ovulares (ORTIZ-MESINA *et al.*, 2019), manifestações hemorrágicas (BRASIL *et al.*, 2016; GÉRARDIN, 2008; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018), sepse (VIDARTE *et al.*, 2017) e abortamento (ESCOBAR *et al.*, 2017). Em relação às repercussões neonatais da infecção materna por este vírus, há relatos de sepse neonatal, comprometimento neurológico, como meningite e convulsões (CADORNA-CORREA *et al.*, 2017; DUARTE *et al.*, 2016), além de óbito neonatal (EVANS-GILBERT *et al.*, 2017).

O diagnóstico clínico das complicações obstétricas relacionadas às infecções por arbovírus na gestação é desafiador, considerando o fato de que grande parcela das gestantes infectadas apresentam infecções arbovirais assintomáticas ou manifestam formas leves ou incomuns da doença (CHARLIER *et al.*, 2017;

CHIBUEZE *et al.*, 2017; FLAMAND *et al.*, 2017; VALLE; PIMENTA; AGUIAR, 2016). Dessa forma, torna-se difícil distinguir as complicações obstétricas relacionadas às infecções arbovirais daquelas devido a outras causas. Em relação ao diagnóstico laboratorial em áreas de co-circulação de arbovirus, há dificuldade em se estabelecer o diagnóstico diferencial entre as diferentes arboviroses devido à imprecisão dos testes laboratoriais, principalmente devido à reação cruzada, que torna a confirmação diagnóstica ainda mais complexa (GONCALVES *et al.*, 2018; NATRAJAN; ROJAS; WAGGONER, 2019). O pouco conhecimento sobre a cinética dos marcadores laboratoriais das infecções por arbovírus durante a gravidez (CASTANHA *et al.*, 2019; EPPES *et al.*, 2017; XIMENES *et al.*, 2019), que pode ser distinto da população geral, é outro fator que dificulta o diagnóstico das arboviroses nesta população (KOURTIS; READ; JAMIESON, 2014; LOZIER *et al.*, 2018).

Com base nestas considerações, torna-se plausível supor que, em áreas endêmicas de arboviroses, uma parcela significativa das complicações obstétricas e neonatais secundárias às infecções arbovirais pode não ser diagnosticada pelos profissionais de saúde envolvidos na assistência. Contudo, apesar do alto percentual (~ 30%) de internações hospitalares de mulheres em idade reprodutiva no Brasil serem devido a complicações obstétricas (VICTORA *et al.*, 2011) e as evidências do elevado nível de exposição desta população às infecções arbovirais em áreas endêmicas (BRASIL *et al.*, 2016; SANCHEZ *et al.*, 2020), ainda há poucos estudos reportando a frequência e possíveis características clínico-laboratoriais das complicações obstétricas relacionadas a estas infecções. A maioria dos estudos inclui amostras de tamanho limitado ou restritas às gestantes que apresentam sintomas clássicos da doença, sem grupos de comparação, e conduzidos em países asiáticos ou africanos (CHARLIER *et al.*, 2017; CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2018; MARINHO *et al.*, 2017; NITHIYANANTHAM; BADAWI, 2019; POULIOT *et al.*, 2010).

Dessa forma, foi realizado um estudo prospectivo em gestantes hospitalizadas devido a complicações obstétricas em uma maternidade de referência no atendimento à gestação e parto de alto risco no Recife, entre outubro de 2018 e maio de 2019, com objetivo de determinar a frequência de infecções arbovirais ativas ou recentes (DENV, ZIKV e CHIKV) e investigar características clínico-laboratoriais e marcadores imunológicos e genéticos associados a estas infecções nesta população. A presente tese é parte deste projeto âncora e teve por objetivo descrever o perfil de ocorrência destas infecções e analisar características clínico-laboratoriais maternas e principais

desfechos neonatais associados a estas infecções nesta população de estudo. O produto desta tese será apresentado em formato tradicional, como capítulo único, e conta com um artigo publicado na Revista *Viruses* intitulado: “*High Incidence of Zika or Chikungunya Infection among Pregnant Women Hospitalized Due to Obstetrical Complications in Northeastern Brazil-Implications for Laboratory Screening in Arbovirus Endemic Area*”. O artigo respondeu aos quatro primeiros objetivos específicos da tese e foi incluído no apêndice F deste documento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Mulheres no período gestacional são mais vulneráveis às doenças infecciosas e, uma vez infectadas, apresentam maior risco de evoluírem para quadros graves de doença devido a mudanças fisiológicas da resposta imune para permitir a progressão da gestação e não rejeição do feto (KOURTIS; READ; JAMIESON, 2014; MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018; ROBINSON; KLEIN, 2012).

Dessa forma, a maior gravidade de quadros típicos de infecção arboviral em gestantes podem ser explicadas pelas mudanças na resposta imune no período gestacional, que se caracterizam principalmente pela supressão numérica dos macrófagos, principais responsáveis pela produção de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias (Fator de necrose tumoral, dentre outras), e pela redução das células NK (*Natural Killers*) (KOURTIS; READ; JAMIESON, 2014; SNIDER *et al.*, 2009), levando à redução da resposta antiviral e retardo da eliminação do vírus (KOURTIS; READ; JAMIESON, 2014). Essas alterações na produção das células envolvidas na imunidade inata da gestante, como as NK e macrófagos, são também influenciadas pela placenta, que funcionaria como um sítio imunológico ativo, no qual suas unidades celulares respondem às infecções por meio da promoção da produção de citocinas inflamatórias e promovem a ativação do sistema imunológico materno e/ou fetal (KOGA *et al.*, 2009; RACICOT; MOR, 2017).

Nas gestantes, embora as manifestações clínicas típicas das infecções arbovirais como febre, exantema e artralgia sejam usualmente semelhantes às descritas na população geral (BRASIL *et al.*, 2016; CHIN *et al.*, 2008; FRITEL *et al.*, 2010; LIN *et al.*, 2017), a presença de tais sintomas representa apenas a ponta do *iceberg* de um conjunto de manifestações relacionadas a estas infecções, considerando que uma série de complicações maternas, fetais e neonatais relacionadas à infecção materna por dengue, Zika e chikungunya tem sido reportadas (BRASIL *et al.*, 2016; EVANS-GILBERT *et al.*, 2017; ORTIZ-MESINA *et al.*, 2019; PAIXÃO *et al.*, 2018b).

A seguir, são apresentadas as evidências relativas às manifestações e complicações obstétricas associadas às infecções maternas pelo DENV, ZIKV e CHIKV.

2.1 Infecções por dengue durante a gestação: epidemiologia, ciclo biológico, diagnóstico, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais

No mundo, a incidência de dengue em gestantes, assim como o restante da população, tem variado de acordo com o contexto epidemiológico, imunidade prévia da população, fatores climáticos, ambientais e estruturais das áreas afetadas (CHARLIER *et al.*, 2017; MULIK *et al.*, 2021; O'KELLY; LAMBERT, 2020).

Na cidade de Querala, na Índia, estudo de coorte prospectivo em gestantes recrutadas independentemente da presença ou ausência de sintomas de arboviroses, reportou uma prevalência de IgG anti-DENV de 30,4% e uma incidência de 7,42 casos por 1000 pessoas-ano nesta população (NUJUN *et al.*, 2019). No Sudão, na África, uma coorte retrospectiva analisando mais de 10 mil prontuários médicos de gestantes internadas em hospitais terciários para atendimento a mulheres com gestação de risco identificou uma prevalência de 0,7% de infecção recente pelo DENV (ADAM *et al.*, 2010).

No Brasil, estudo com base de dados nacionais (SINAN), relativos ao período de 2007 a 2015, mostrou que a incidência de dengue nas gestantes foi mais elevada do que a encontrada na população geral (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Durante esse período, mais de 40.000 mil casos prováveis de infecção por DENV em gestantes foram notificados no Brasil, tendo a região Nordeste ocupado o segundo lugar na ocorrência destes casos (NASCIMENTO *et al.*, 2017). Na cidade de Goiânia, na Região Centro-Oeste, estudo seccional realizado com 505 parturientes durante uma epidemia de dengue, entre 2009 e 2010, encontrou prevalência de infecção prévia por DENV de 53,9% e de infecção recente de 2,8% (ARGOLO *et al.*, 2013). No estado do Rio de Janeiro, durante o período de 2015 e 2016, uma coorte conduzida em 345 gestantes por Brasil *et al.* (2016) detectou uma prevalência de infecção prévia para DENV de 85% e nenhum caso de infecção ativa. Em Pernambuco, um estudo seccional conduzido com cerca de 400 mulheres com gestação de risco habitual residentes no Recife, admitidas para o parto no período de 2011 a 2012, mostrou que 95,1% tinham marcadores de exposição pelo DENV, entre as quais 10,6% de infecção recente (LEITE *et al.*, 2014).

Um estudo de caso controle conduzido, após a introdução do ZIKV, em gestantes residentes na Região Metropolitana do Recife, entre 2017 e 2018, com

objetivo de investigar a associação entre infecção materna pelo ZIKV e microcefalia congênita, identificou prevalência de 85,8% de infecção prévia a pelo menos um dos sorotipos do DENV e 3,1% de infecção recente nesta população (CASTANHA *et al.*, 2019). Percentuais de exposição prévia pelo DENV ainda mais elevados (95%) foram observados por Ximenes *et al.* (2019) em soros de 694 gestantes com exantema residentes na mesma área e seguidas em um estudo de coorte, no período de 2015 a 2017.

Após a introdução do DENV no organismo ocorre o período de incubação, que corresponde à fase de replicação viral em diversos órgãos, como baço, fígado e tecidos linfáticos, e tem duração de quatro a oito dias (SIMMONS *et al.*, 2012). Após este período, a doença inicia-se abruptamente e se caracteriza pelo amplo espectro de manifestações, que pode variar desde quadros assintomáticos ou oligoassintomáticos a casos graves, que podem evoluir para o óbito. Tipicamente, a fase aguda da dengue se divide em três fases distintas: febril inicial, crítica e de recuperação. A fase febril dura em torno de dois a sete dias sendo caracterizada, em geral, pela presença de febre alta ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), associada ou não à cefaléia, vômitos, exantema, mialgia e artralgia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define como caso suspeito a presença de febre associada a pelo menos dois dos seguintes sintomas: cefaléia intensa, dor retro-orbitária, artralgia, mialgia, náusea, vômito, linfadenopatia e erupção cutânea (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020). Entre as gestantes, estima-se que em torno de 25% apresentam infecções sintomáticas (VOUGA *et al.*, 2019) cujas manifestações são, em geral, semelhantes à população geral, conforme descrito anteriormente (MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018).

A fase crítica da doença, que acontece em 1% a 2% dos casos, dura em torno de 48 a 72 horas e surge próximo ao início do período de defervescência (queda da temperatura corporal). Nesta fase pode ocorrer aumento da permeabilidade capilar e hemoconcentração, com possibilidade de ocorrência de hemorragias, sinais característicos dos quadros graves, como a síndrome do choque da dengue (SCD) e a febre hemorrágica da dengue (FHD), podendo evoluir para o óbito. Estas últimas (FHD e óbito) com maiores chances de ocorrer entre as gestantes quando comparadas a população geral (MACHADO *et al.*, 2013). No Brasil, uma análise conduzida a partir do registro de mais de quatro mil óbitos maternos, a partir do cruzamento das bases de dados SINASC (nascidos vivos), SINAN (mulheres que

foram notificadas e confirmadas com marcadores de infecção recente pelo DENV) e SIM (óbito), observou que a infecção pelo DENV triplicou o risco de morte materna de 0,1% para 0,3% (OR 3; IC 1,3-5,8) (PAIXÃO *et al.*, 2018a). Outro estudo de coorte retrospectivo conduzido com gestantes do estado do Acre identificou que a taxa de mortalidade materna no grupo exposto ao DENV foi 13 vezes maior quando comparada à taxa de mortalidade entre o não exposto. Os autores também observaram que risco de óbito neonatal foi três vezes maior (RR = 3,4; IC95%: 1,02-11,23) entre as gestantes expostas ao DENV (FEITOZA *et al.*, 2017). Por fim, a fase de recuperação, que dura entre três a cinco dias, é marcada pela melhora progressiva dos sinais e sintomas da fase crítica e pela regressão espontânea da permeabilidade vascular (GUZMAN; HARRIS, 2015; SIMMONS *et al.*, 2012).

Em relação à cinética da viremia e de anticorpos anti-DENV, estudos mostram que o período de viremia do DENV se inicia em torno de dois dias antes do início dos sintomas e persiste por cerca de cinco dias, enquanto a produção de anticorpos geralmente se inicia após o início da fase sintomática. Nas infecções primárias, a imunoglobulina M (IgM), marcador de infecção recente, é detectada a partir do quinto dia após o início da febre e pode durar cerca de três meses, enquanto a IgG surge de oito a dez dias após o início da febre e permanece detectável ao longo de toda a vida (GUZMAN; HARRIS, 2015; SALLES *et al.*, 2018; TANG; OOI, 2012). Nas infecções secundárias, os níveis de IgG anti-DENV se elevam rapidamente após o início da febre, enquanto a IgM pode ser indetectável ou detectada em títulos mais baixos do que os observados nas infecções primárias (GUZMAN; HARRIS, 2015). A infecção pelo DENV confere imunidade permanente sorotipo-específica e imunidade cruzada com anticorpos para outros sorotipos do DENV (heterotípica) tem curto período de duração (três meses) (MONTROYA *et al.*, 2013).

O diagnóstico laboratorial da dengue na fase virêmica é feito por meio do isolamento viral em cultura ou pela detecção do RNA viral utilizando o método de RT-qPCR (*Real-Time Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Após a fase de viremia, o diagnóstico é realizado pelos testes sorológicos via detecção de anticorpos IgM e IgG específicos direcionados a proteína estrutural do envelope viral ou a proteína não-estrutural 1 (NS1), através do método de ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) (TANG; OOI, 2012), ou pela detecção de anticorpos neutralizantes sorotipo-específicos pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT) (SALLES *et al.*, 2018).

Vários estudos têm reportado a ocorrência de complicações maternas e neonatais decorrentes da infecção pelo DENV durante a gestação. Recentemente, um estudo de coorte retrospectivo conduzido com 86 gestantes expostas e 258 não expostas ao DENV na Guiana Francesa, norte da América do Sul, observou que 15% dos casos de ameaça de parto prematuro foram atribuídos à infecção por esse arbovírus (FRIEDMAN *et al.*, 2014).

No Chandigarh, capital dos estados do Punjab e de Haryana na Índia, outro estudo com 216 gestantes com quadro febril, admitidas em um hospital terciário de emergência obstétrica, confirmou 44 (20%) infecções pelo DENV. Entre as infectadas, 5% apresentaram quadro de pré-eclâmpsia, 25% de hemorragia pós-parto, 35% tiveram indicação para parto cesárea e 15% (n=7) evoluíram para o óbito (BRAR *et al.*, 2021).

Outras complicações obstétricas, como pré-eclâmpsia e sinais e sintomas semelhantes à Síndrome *HELLP* também foram reportadas em estudos de séries de casos de gestantes infectadas por DENV (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; RAJAGOPALA *et al.*, 2017). Também há registros de casos de hipertensão, oligodrâmnio, sangramento vaginal com necessidade de infusão de fluidos intravenosos e de internação em UTI verificados em estudos com amostras populacionais de tamanho restrito (AGRAWAL *et al.*, 2014; SHARMA *et al.*, 2016; WADUGE *et al.*, 2006). Entretanto, estudos recentes comparando a frequência de complicações obstétricas entre gestantes infectadas e não infectadas pelo DENV não encontrou diferenças na frequência destes eventos (BASURKO *et al.*, 2018; NUJUM *et al.*, 2019; ORTIZ-MESINA *et al.*, 2019). Em relação aos desfechos neonatais, um estudo de meta-análise e revisão sistemática reportou uma variação na ocorrência de aborto espontâneo de 3,8% a 16% e uma prevalência de natimorto de 4,7% a 13% em gestantes infectadas por DENV. A revisão também encontrou maior risco de prematuridade de crescimento intrauterino restrito entre as gestantes infectadas pelo DENV (PAIXÃO *et al.*, 2016). Outro estudo conduzido com dados dos sistemas de informação SIM, SINAN e SINASC, mostrou que a infecção materna pelo DENV aumentou em cinco vezes a chance de defeitos do tubo neural (PAIXÃO *et al.*, 2018b).

Em relação às alterações laboratoriais associadas à infecção pelo DENV em gestantes, estudos nacionais e internacionais destacam a trombocitopenia (ADAM *et al.*, 2010; AGRAWAL *et al.*, 2014; BASURKO *et al.*, 2018; BRAR *et al.*, 2021; MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2016). Outras alterações

laboratoriais incluem elevação de enzimas hepáticas, como alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST), bem como dos níveis de bilirrubina direta (BD), indireta (BI), desidrogenase láctica (DHL), uréia e creatinina (ADAM *et al.*, 2010; BASURKO *et al.*, 2009; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018).

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos principais estudos que investigaram complicações obstétricas, sintomas, manifestações clínicas, laboratoriais e desfechos fetais/neonatais associados à infecção materna pelo DENV.

Quadro 1 - Complicações obstétricas, sintomas, manifestações laboratoriais de gestantes infectadas por DENV e seus desfechos fetais/neonatais: síntese dos principais estudos

(continua)

Autores (Ano)	Local do estudo	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Tipo de complicações obstétricas	Sinais e sintomas	Manifestações laboratoriais maternas	Desfechos fetais/neonatais
BASURKO <i>et al.</i> (2018)	Guiana Francesa, América do Sul	Coorte	n=73	Hipertensão, parto prematuro (PP), hemorragia, pré-eclampsia, síndrome HELLP	Febre, Cefaléia, Dor abdominal aguda, Mialgia difusa e artralgia	Sem dados	Crescimento intra uterino restrito, óbito intraútero, prematuridade
SHARMA <i>et al.</i> (2016)	Delhi, Índia	Prospectivo	n=60	Parto prematuro, Hemorragia pós-parto e Óbito materno	Febre, Mialgia e Cefaléia	Hematúria, plaquetopenia	Oligoidrâmnio, Síndrome do desconforto respiratório (SDR), Prematuridade, óbito fetal e neonatal
ADAM <i>et al.</i> , (2010)	Porto Sudão, África	Retrospectivo	n=78	Parto prematuro, Hemorragia e óbito materno	Cefaleia, rash Febre, Mialgia, Artralgia e Dor retro-orbital	Elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia	Baixo peso, Óbito perinatal, Prematuridade
FEITOZA <i>et al.</i> , (2017)	Acre, Brasil	Coorte retrospectiva	n=200	Óbito materno	Sem dados	Sem dados	Baixo peso e óbito neonatal
BRAR <i>et al.</i> , (2021)	Chandigarh, Índia	Corte prospectiva	n=44	Pré-eclâmpsia, parto prematuro, hemorragia pós-parto, óbito materno	Febre, mialgia e artralgia	Trombocitopenia, elevação das enzimas hepáticas	Baixo peso, natimorto

Quadro 1 – Complicações obstétricas, sintomas, manifestações laboratoriais de gestantes infectadas por DENV e seus desfechos fetais/neonatais: síntese dos principais estudos

(conclusão)

Autores (Ano)	Local do estudo	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Tipo de complicações obstétricas	Sinais e sintomas	Manifestações laboratoriais maternas	Desfechos fetais/neonatais
MACHAIN-WILLIAMS <i>et al.</i> (2018)	Mexico	Corte seccional retrospectiva	n=82	Hemorragia, Pré-eclâmpsia e eclampsia e óbito materno	Febre, Mialgia, Artralgia, Cefaleia e Náusea	Plaquetopenia, Elevação de enzimas hepáticas, dos níveis de bilirrubina direta (BD), indireta (BI) e da desidrogenase láctica (DHL)	Baixo peso
PAIXÃO <i>et al.</i> ,(2018)	Brasil	Corte seccional, base de dados	n=16.103.312	Não foi observado	Não foi observado	Não foi observado	Anomalias congênitas cerebrais, holoprosencefalia, Displasia septo-óptica e malformação do corpo caloso
ORTIZ-MESINA <i>et al.</i> (2019)	Delegação de Colima	Caso controle	n= 45 casos e 90 controles	Hipertensão, Ruptura prematura de membranas, Diabetes gestacional, Parto prematuro	Não foi observado	Não foi observado	Sufrimento fetal e Prematuridade
FRIEDMAN <i>et al.</i> (2014)	Guiana Francesa	Corte seccional	n=86	Parto prematuro	Febre	Não foi observado	Prematuridade, baixo peso e natimorto
NUJUM <i>et al.</i> ,(2019)	Kerala, India	Coorte prospectiva	n=74	Hipertensão, Diabetes gestacional, PP e Ruptura de membranas	Febre	Anemia	Pneumonia, baixo peso, SDR, prematuridade e sofrimento fetal

Fonte: a autora

2.2 Infecções por Zika durante a gestação: epidemiologia, diagnóstico, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais

A incidência de ZIKV em gestantes, semelhante ao observado em outras arboviroses, tem variado de acordo com o período e o contexto de transmissão local (CHARLIER *et al.*, 2017; MULIK *et al.*, 2021; O'KELLY; LAMBERT, 2020). Na Guiana Francesa, uma coorte clínica com 3.500 gestantes recrutadas logo após o alerta da epidemia do ZIKV, em 2016, identificou 573 (18,8%) casos de infecção recente pelo ZIKV (FLAMAND *et al.*, 2017). No México, análise conduzida a partir de 2015, logo após a detecção do primeiro caso de infecção pelo ZIKV no país, até agosto de 2016, estimou a ocorrência de mais de 60 mil casos de infecção sintomática na população geral e uma incidência de Zika de 36,1 por 100.000 nas gestantes (HERNANDEZ-AVILA *et al.*, 2018).

No Brasil, estudo ecológico utilizando as bases de dados do SINAN, IBGE e AMBDATA (dados ambientais), estimou que 54 milhões de brasileiros estavam sob risco de se infectar pelo ZIKV de 2015 e 2016, e, dentre estes, cerca de 800 mil eram gestantes (AGUIAR *et al.*, 2018). Em 2016, o Ministério da Saúde notificou um expressivo número de casos de microcefalia (7.438), dos quais 1.326 eram casos confirmados de transmissão materno-fetal pelo ZIKV (GARBÍN *et al.*, 2021). No ano seguinte, mais de 17.000 mil casos prováveis de Zika em gestantes foram notificados no país, dos quais mais de 8.000 foram confirmados (CHARLIER *et al.*, 2017; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2016).

Coorte clínica de 345 gestantes com quadro febril e exantema durante a gestação durante a epidemia de Zika, na cidade do Rio de Janeiro, em 2015 e 2016, identificou 182 (53%) casos de infecção recente pelo vírus (BRASIL *et al.*, 2016). Outro estudo de coorte prospectivo conduzido durante epidemia de Zika, entre 2016 e 2017, em 650 gestantes com gravidez de alto risco na cidade de Jundiaí, no estado de São Paulo, detectou infecção recente pelo ZIKV em 7,4% das participantes (SANCHEZ *et al.*, 2020). Na cidade de Salvador, na Bahia, estudo seccional conduzido em 101 gestantes com exantema, em 2016, obteve prevalência de infecção recente pelo ZIKV de 6,9% (DUARTE *et al.*, 2020).

No estado de Pernambuco, estudo de caso controle conduzido no período de 2016 e 2017, para investigar a associação entre infecção materna pelo ZIKV e

microcefalia congênita, detectou infecção recente pelo Zika em 35% das gestantes com filhos microcéfalos (ARAÚJO *et al.*, 2018). No mesmo período, o seguimento de uma coorte de 694 gestantes com exantema, notificadas no sistema de vigilância epidemiológica deste estado, detectou infecção recente pelo ZIKV em 26,9% destas gestantes (XIMENES *et al.*, 2019), evidenciando a alta vulnerabilidade desta população à infecção por arbovírus na região.

Cerca de 80% das infecções pelo ZIKV são assintomáticas (BAUD *et al.*, 2017) e entre os casos sintomáticos, as manifestações mais frequentes são a febre baixa (<38,5°C), conjuntivite, exantema e cefaleia (FLAMAND *et al.*, 2017; PATTERSON *et al.*, 2016). Com vistas à notificação dos casos de Zika, a OMS (2016) define como caso suspeito da doença, a presença de erupções cutâneas e/ou febre acompanhada por pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia, artrite ou conjuntivite (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016).

Nas gestantes, a proporção de casos sintomáticos e as características clínicas são usualmente semelhantes às observadas na população geral e incluem sintomas como febre, mialgia, erupção macular e artralgias e hiperemia conjuntival (BRASIL *et al.*, 2016; FLAMAND *et al.*, 2017). Estudo de revisão sistemática analisando a ocorrência de manifestações associadas à infecção pelo vírus durante a gestação destacou também a presença de icterícia, náuseas e vômitos, além dos sintomas usualmente observados nesta população (CHIBUEZE *et al.*, 2017). Contudo, alguns estudos conduzidos em gestantes não têm observado a associação da febre com a infecção pelo ZIKV nesta população (FLAMAND *et al.*, 2017; MATTHEW *et al.*, 2018).

Complicações secundárias à infecção por ZIKV, como a síndrome de *Guillain-Barré*, encefalopatia e meningite, têm sido descritas na população adulta (CHARLIER *et al.*, 2017; OEHLER *et al.*, 2014; REYNA-VILLASMIL; LOPEZ-SANCHEZ; SANTOS-BOLIVAR, 2016). Óbitos decorrentes da doença são raros em adultos, tendo sido reportados apenas quatro casos até o momento (SARMIENTO-OSPINA *et al.*, 2016). Em relação às complicações fetais e neonatais decorrentes da infecção pelo ZIKV durante a gestação, a epidemia de microcefalia congênita em 2015, com mais de cinco mil casos notificados no país em menos de um ano, a maior parte concentrada na região Nordeste (FRANÇA *et al.*, 2018), mostrou o potencial patogênico do ZIKV e impulsionou a condução de pesquisas científicas no Brasil e em todo o mundo, promoveu a criação de sistemas de vigilância do evento, a estruturação da assistência aos casos e avanços nos métodos diagnósticos (CHIBUEZE *et al.*, 2017; SINGH, *et*

al., 2018; XIMENES *et al.*, 2019). Além da microcefalia, outras alterações fetais e/ou neonatais têm sido relacionadas à infecção congênita do ZIKV, como a Síndrome da Zika congênita, caracterizada pela presença de uma ou mais afecções congênitas, incluindo danos neurológicos, alterações auditivas, lesões oculares e musculoesqueléticas, dentre outras anormalidades (ARAÚJO *et al.*, 2017; CHARLIER *et al.*, 2017; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SARNO *et al.*, 2016), bem como óbito fetal (AYSE, 2016).

O curso clínico da Zika nos humanos ainda não é plenamente conhecido, porém presume-se que seu período de incubação dure de dois a sete dias e que a fase aguda, nos casos sintomáticos, dure entre três e sete dias e ocorre em concomitância com a viremia. Embora o período de duração da viremia seja, em geral, de três a sete dias, estudos têm demonstrado períodos mais longos de detecção do vírus na placenta (BHATNAGAR *et al.*, 2017) e em fluidos humanos, como em sêmen (duração de 92 dias) (GASKELL *et al.*, 2017), sangue de gestantes (até 120 dias) (DRIGGERS *et al.*, 2016; FONTAINE *et al.*, 2018; LOZIER *et al.*, 2018; MATTHEW *et al.*, 2018; MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016a) e neonatos congenitamente infectados, cuja viremia pode perdurar até o 17º mês de vida (BRITO *et al.*, 2018). Entre as gestantes, Lozier *et al.* (2018) observou que o período de detecção do RNA viral no sangue foi três vezes maior que na população geral. Este evento tem sido atribuído ao papel da placenta, que parece atuar como reservatório do vírus (BHATNAGAR *et al.*, 2017), e ao próprio feto, que pode constituir outro possível reservatório (MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016a). Outro fator atribuído à viremia prolongada nas gestantes contituem às mudanças fisiológicas da resposta imune durante a gravidez, que retardaria a eliminação viral (GRANOVSKY *et al.*, 1998).

Tal como a infecção pelo DENV, o diagnóstico laboratorial do ZIKV é realizado pela detecção do RNA viral por meio da RT-qPCR durante a fase virêmica. Na fase aguda (do início dos sintomas até o sexto dia), o diagnóstico pode ser feito pela dosagem de anticorpos específicos IgM anti-ZIKV, que pode durar até três meses, bem como para detecção de anticorpos específicos para proteínas produzidas pelo vírus (anti-NS1), pelo método ELISA (SINGH *et al.*, 2018; TANG; OOI, 2012). Na fase de convalescença (apartir do sétimo dia após o início dos sintomas), o diagnóstico é feito por testes sorológicos para detecção de IgG (com duração vitalícia) ou IgM anti-ZIKV pelo método ELISA (SINGH *et al.*, 2018; TANG; OOI, 2012). O diagnóstico laboratorial de Zika atualmente constitui um desafio devido à reação cruzada do ZIKV

com outros flavivírus, sobretudo com o DENV. Desta forma, o teste de neutralização por redução de placa (PRNT) tem sido recomendado para diferenciar as infecções pelo DENV das infecções pelo ZIKV (LANCIOTTI *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2018).

Em relação às complicações obstétricas atribuídas à infecção pelo ZIKV na gestação, existem fartas evidências dos efeitos deste vírus no feto ou neonato (ARAÚJO *et al.*, 2017; BRASIL *et al.*, 2016; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2016; SARNO *et al.*, 2016). Entretanto, estudos que investiguem as repercussões da infecção do ZIKV em grávidas com quadros assintomáticos ou oligoassintomáticos da doença ainda são escassos (CHARLIER *et al.*, 2017; DUARTE *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2017; MARRS *et al.*, 2016), tendo a maioria sido realizada em gestantes que apresentaram quadros sintomáticos ou suspeitos de Zika, como febre ou rash (ANDRADE *et al.*, 2021; BRASIL *et al.*, 2016; DUARTE *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2017; MARRS *et al.*, 2016; MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016b; XIMENES *et al.*, 2019).

Estudo retrospectivo em 86 gestantes com quadros suspeitos ou confirmados de Zika, na Colômbia, identificou pelo menos um desfecho obstétrico ou neonatal adverso em 23% das gestantes estudadas e um risco de desfechos adversos três vezes maior entre as primigestas. Nesta população, a frequência de pré-eclâmpsia foi de 2,3%, enquanto as frequências de ruptura prematura de membranas ovulares e de parto prematuro foram de cerca de 2% em ambos os casos (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018).

Rastreamento laboratorial de infecção por ZIKV em 610 gestantes residentes na cidade de Dalas, nos Estados Unidos, e com histórico de viagem a regiões com circulação deste vírus, em 2016, encontrou uma prevalência de 4,7% de infecção recente pelo ZIKV. Observou-se maior frequência de pré-eclâmpsia (15% vs 7%) e corioamnionite (19% vs 12%) entre as infectadas em relação as não infectadas, porém sem diferença estatisticamente significativa (ADHIKAR *et al.*, 2017).

No Brasil, na cidade do Rio de Janeiro, o seguimento conduzido por Brasil *et al.* (2016) em 345 grávidas com febre ou rash, durante a epidemia de Zika, não observou diferenças significativas na frequência de complicações obstétricas entre as infectadas (39,3%) e as não infectadas (35,0%). Neste estudo, as principais complicações obstétricas observadas entre as gestantes infectadas foram a hipertensão, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, diabetes gestacional, ruptura de placenta e sangramento vaginal. Entre as 650 gestantes acompanhadas na cidade de Jundiaí,

em 2016, não foram observadas diferenças entre gestantes infectadas e não infectadas pelo ZIKV, quanto à frequência de hipertensão gestacional e diabetes gestacional (SANCHEZ *et al.*, 2020).

Entre as alterações hematológicas em gestantes infectadas por ZIKV, leucopenia, anemia e trombocitopenia são descritas na literatura (MERCADO *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018; VILLAMIL-GÓMEZ *et al.*, 2016). Estudo prospectivo conduzido com 499 gestantes, e dentre estas 166 (33,2%) com infecção recente pelo ZIKV, observou níveis mais baixos de leucócitos e linfócitos entre as infectadas quando comparadas às não infectadas (valor de $p \leq 0,05$) (ANDRADE *et al.*, 2021). Na cidade de Salvador, a análise do perfil laboratorial de casos de ZIKV em gestantes reportou leucocitose e presença de atipia linfocitária (BANDEIRA *et al.*, 2020).

As repercussões das co-infecções na gestação e no feto/neonato ainda são pouco conhecidas e os estudos existentes foram realizados, em sua maioria, com número restrito de indivíduos (BALL *et al.*, 2019; BRASIL *et al.*, 2016; POULIOT *et al.*, 2010) e resultados controversos sobre os desfechos obstétricos maternos. Revisão sistemática que avaliou dados de estudos sobre coinfeção do ZIKV com outros arbovírus, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes (TORCHS), HIV e parasitos, publicados em dez países, concluiu que a maioria dos casos foi descrita por meio de relato de caso ou série de casos e ocorriam entre ZIKV e CHIKV (54%) (LOBKOWICZ *et al.*, 2020). Entre as principais repercussões maternas observadas entre ZIKV e CHIKV, foi identificada a ocorrência de hemorragia antes do parto (VILLAMIL-GÓMEZ *et al.*, 2016) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) hemorrágico após o parto, choque séptico e óbito (MERCADO *et al.*, 2016). Porém, Prata-barbosa *et al.* (2018), investigando outro caso de co-infecção ZIKV e CHIKV não observaram repercussão adversa materna.

O Quadro 2 apresenta uma síntese dos principais estudos que investigaram complicações obstétricas, sintomas, manifestações clínicas e laboratoriais e desfechos fetais/neonatais associados à infecção materna pelo ZIKV.

Quadro 2 – Complicações obstétricas, sintomas, manifestações laboratoriais de gestantes infectadas por ZIKV e seus desfechos fetais/neonatais: síntese dos principais estudos

(continua)

Autores (Ano)	Local do estudo	Desenho de estudo	Tamanho amostral	Tipo de complicações obstétricas	Sinais e sintomas	Manifestações laboratoriais maternas	Desfechos fetais/neonatais
RODRIGUEZ-MORALES <i>et al.</i> (2018)	Risaralda, Colombia	Coorte retrospectiva	n=86	Ruptura prematura de membranas, PP e Pré-eclâmpsia	Rash, Febre, Cefaleia, Artralgia e Mialgia	Leucocitose, Leucopenia, Neutrofilia e Trombocitopenia	Microcefalia, Fenda palatina e Ectopia renal bilateral
SANCHEZ <i>et al.</i> (2020)	São Paulo, Brasil	Coorte prospectiva	n=574	Hipertensão e diabetes gestacional	Não foi observado	Não foi investigado	Prematuridade, Baixo peso, CIUR e microcefalia
BRASIL <i>et al.</i> , (2016)	Rio de Janeiro, Brasil	Coorte retrospectiva	n=345	Hipertensão, eclâmpsia, pré-eclâmpsia, Diabetes gestacional, Descolamento de placenta	Febre, Prurido e Artralgia,	Não foi investigado	Óbito fetal, natimorto, CIUR, microcefalia, calcificações cerebrais, atrofia cerebral, hipoplasia de estruturas cerebrais e hemorragias cerebrais parenquimatosas
NAIOMI <i>et al.</i> , 2017	Miami, EUA	Análise retrospectiva de prontuário	n=88	Prematuridade	Sem dados	Sem dados	Microcefalia, calcificações e anormalidades no teste auditivo.

Quadro 2 – Complicações obstétricas, sintomas, manifestações laboratoriais de gestantes infectadas por ZIKV e seus desfechos fetais/neonatais: síntese dos principais estudos

(conclusão)

Autores (Ano)	Local do estudo	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Tipo de complicações obstétricas	Sinais e sintomas	Manifestações laboratoriais maternas	Desfechos fetais/neonatais
ADHIKARI <i>et al.</i> (2017)	Texas, EUA	Observacional prospectivo	n=28	Pré-eclâmpsia e prematuridade	Febre, rash, conjutivite e artralgia	Não foi investigado	Hidranencefalia, corioamnionite e baixo peso
DUARTE <i>et al.</i> (2019)	Salvador, Brasil	Corte-Seccional	n=101	Hipertensão, Pré-eclâmpsia, Diabetes gestacional, Ruptura prematura de membranas ovulares	Rash, prurido, febre, artralgia e mialgia	Não foi investigado	Microcefalia
MELO <i>et al.</i> (2020)	Paraíba, Brasil	Coorte prospectiva e retrospectiva	n=102	Hipertensão, PP, RPMO, Oligoidramnios, Deslocamento prematuro de placenta	Exantema	Não foi investigado	Microcefalia, ventriculomegalia, calcificações subcorticais, disgenesia do corpo caloso, CIUR e óbito
VOUGA <i>et al.</i> (2021)	América do Sul do Norte, Europa, Caribe, Ásia e África	Coorte	n=865	Diabetes gestacional e pré-eclâmpsia	Não foi observado	Não foi investigado	Ventriculomegalia, CIUR cerebral calcificações, corpo caloso anormal

Fonte: a autora

2.3 Infecções por chikungunya durante a gestação: ciclo biológico diagnóstico, epidemiologia, manifestações clínicas-laboratoriais e desfechos maternos, fetais e neonatais

Os primeiros estudos a reportarem a incidência da infecção pelo CHIKV em gestantes foram conduzidos nas Ilhas da Reunião, ilhas da região do Pacífico, durante epidemias ocorridas em 2005 e 2006 (FRITEL *et al.*, 2006; GÉRARDIN *et al.*, 2008). Fritel *et al.* (2006) recrutaram 1400 gestantes após a introdução do CHIKV na região e destas, 658 (47%) apresentavam marcadores de infecção recente para o vírus. Por sua vez, Gérardin *et al.* (2008), examinando infecção pelo CHIKV em 7.504 gestantes, detectaram uma taxa de ataque de 8,3% nesta população. Desta forma, estes estudos demonstram o elevado grau de vulnerabilidade de populações de gestantes sem imunidade prévia durante epidemias.

No sul da Tailândia, estudo epidemiológico prospectivo que recrutou 319 gestantes, quatro meses após o pico da epidemia de CHIKV, em 2009 e 2010, identificou uma soroincidência de 30,6% na população investigada (LAOPRASOPWATTANA *et al.*, 2015). Estes autores alertaram para a importância do rastreamento de infecção arboviral em período pós-epidêmico pela possibilidade de detecção de níveis de soroincidência maiores do que os encontrados em estudo conduzidos em períodos epidêmicos (GRIVARD *et al.*, 2007).

No Brasil, a análise de dados do SIM, SINAN e SINASC conduzida entre 2016 e 2018, identificou predominância de gestantes infectadas pelo CHIKV na região Nordeste (65,2%), seguida pela região Sudeste (15,8%) (DUARTE FILHO, 2020). Inquéritos conduzidos em grávidas com quadros de exantema, durante e após o período de maior circulação do CHIKV, entre 2015 e 2018, mostraram elevadas soroprevalências de chikungunya em gestantes, tendo as prevalências variado de 22,8%, na cidade de Salvador (DUARTE *et al.*, 2020) e, 27,3%, na cidade do Rio de Janeiro (CARVALHO *et al.*, 2019), a 34%, em Pernambuco (FIGUEIROA *et al.*, 2017).

O quadro de chikungunya se inicia com a introdução do vírus na corrente sanguínea, de onde se dirige aos órgãos, músculos e articulações, onde ocorre a replicação do vírus (SILVA *et al.*, 2017). A replicação do CHIKV em tecidos musculoesqueléticos promove a produção de citocinas e células pró-inflamatórias que possuem efeito citopático e que levam a apoptose celular, resultando na lesão direta destes tecidos (HUA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017). Como as demais arboviroses, o

espectro clínico da infecção é amplo, variando desde quadros assintomáticos até graves complicações, que podem ocasionar o óbito. As infecções sintomáticas ocorrem em 80% dos casos na população geral (AZEVEDO *et al.*, 2015; PIALOUX *et al.*, 2007) e em gestantes, o percentual de chikungunya sintomática pode alcançar até 93,5% dos casos, segundo alguns estudos (FRITEL *et al.*, 2010).

O período de incubação da chikungunya dura de dois a sete dias (variação de um a 12 dias) e a fase sintomática habitualmente apresenta três fases: aguda, subaguda e de convalescença. A fase aguda se inicia usualmente por febre alta (em torno de 39°C), erupção cutânea e artralgia, em geral, intensa e afetando as pequenas e grandes articulações das extremidades dos membros superiores e inferiores (AZEVEDO *et al.*, 2015; PIALOUX *et al.*, 2007). Após a fase aguda, segue-se a fase subaguda, quando há, em geral, o recrudescimento das artralgias, e a terceira fase, de convalescença, quando pode haver persistência dos sintomas, particularmente a poliartralgia, que pode ser incapacitante e que pode ter duração de semanas a meses (AZEVEDO *et al.*, 2015). Outras manifestações mais graves foram reportadas, como sepse (ROLLÉ *et al.*, 2016), encefalopatia e febre hemorrágica, principalmente observada em adultos com comorbidades (BORGHERINI *et al.*, 2007).

A OMS define como caso suspeito de chikungunya a presença de febre acompanhada por rash e artralgia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008). Tal como observado na dengue e Zika, as manifestações da chikungunya nas gestantes são similares às descritas na população geral (ESCOBAR *et al.*, 2017; FRITEL *et al.*, 2010; MARINHO *et al.*, 2017).

Em relação à cinética da viremia e dos anticorpos anti-CHIKV, o período de viremia do vírus coincide com o início dos sintomas e se prolonga usualmente até o oitavo dia após a fase aguda (SILVA *et al.*, 2017). A produção de anticorpos IgM anti-CHIKV se inicia dois dias após o início dos sintomas (variação de dois a 12 dias) atinge o pico máximo entre a primeira e terceira semana e pode persistir por até 18 meses (NATRAJAN; ROJAS; WAGGONER, 2019), enquanto a IgG pode ser detectada de 15 a 45 dias após o surgimento dos sintomas (fase de convalescença) e persistir por vários anos. O diagnóstico laboratorial de CHIKV pode ser feito pela técnica RT-qPCR ou pelo isolamento viral, durante a fase virêmica; ou pela detecção de anticorpos específicos IgM e IgG anti-CHIKV, pelo método ELISA, durante a fase aguda e de convalescença (PIALOUX *et al.*, 2007).

Repercussões da infecção materna pelo CHIKV nos desfechos obstétricos e

neonatais ainda são escassos. Fritel *et al.* (2010), acompanhando 1.400 gestantes, durante a epidemia de chikungunya nas Ilhas da Reunião, independente da presença de sintomas de chikungunya, observou maior frequência de admissões hospitalares entre as infectadas em relação às não infectadas (40,4% *versus* 29,2%; $p \leq 0,01$). Neste estudo, não se observou diferenças entre estes grupos em relação à frequência de hemorragia obstétrica e sangramento vaginal.

Em um estudo de série de 60 casos de gestantes infectadas por CHIKV, a maioria ocorrida durante o terceiro trimestre de gestação, foi reportada complicações como pré-eclâmpsia (15,8%), ruptura prematura de membranas (7,9%), manifestações hemorrágicas (7,9%), além de sepse e internação em UTI (15%) (ESCOBAR *et al.*, 2017).

Na Índia, um estudo prospectivo conduzido com 150 gestantes infectadas por CHIKV, observou desfechos adversos da gestação em 20% dos casos, a maioria (80%) tendo ocorrido no terceiro trimestre da gestação. Neste estudo, as complicações mais frequentes foram o parto prematuro, seguido pela ruptura prematura de membranas ovulares, perda fetal e oligoidrânio (GUPTA; GUPTA, 2019).

Outros estudos de relato de caso e de série de casos em gestantes com infecção aguda por CHIKV no momento do parto, realizados na Venezuela (CARVAJAL *et al.*, 2017), Jamaica (EVANS-GILBERT *et al.*, 2017) e Colombia (CADORNA-CORREIA *et al.*, 2017) também referiram complicações obstétricas, como ameaça de parto prematuro, e óbito materno após o parto. Os desfechos neonatais adversos observados entre os casos confirmados de transmissão vertical foram, sepse (CADORNA-CORREIA *et al.*, 2017), prematuridade, enterocolite necrotizante, dilatação das alças do intestino, vasculite, isquemia de membros e óbito neonatal (EVANS-GILBERT *et al.*, 2017).

Estudos investigando características laboratoriais associadas às infecções por CHIKV em grávidas, com e sem complicações obstétricas, têm reportado linfopenia, leucopenia e trombocitopenia, além de elevação de enzimas hepáticas (transaminases), DHL e da proteína C reativa (CARVAJAL *et al.*, 2017; CHARLIER *et al.*, 2017; ESCOBAR *et al.*, 2017; KARIYDASAM; SENANAYAKE, 2010; NATRAJAN; ROJAS; WAGGONER, 2019; PANWAR *et al.*, 2017; VOUGA *et al.*, 2019). Em relação às alterações laboratoriais associadas à infecção congênita por CHIKV, existem relatos de alterações hematológicas, como trombocitopenia,

leucopenia ou leucocitose e aumento de enzimas hepáticas associadas à hiperbilirrubinemia em neonatos (CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2018; TORRES *et al.*, 2016).

Tal como descrito nas infecções maternas por DENV (KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; RAJAGOPALA *et al.*, 2017), gestantes com infecções agudas por CHIKV podem apresentar manifestações e alterações laboratoriais indistinguíveis da síndrome *HELLP* (CARVAJAL *et al.*, 2017; CHARLIER *et al.*, 2017; KARIYAWASAM; SENANAYAKE, 2010; POULIOT *et al.*, 2010), síndrome caracterizada por hemólise (H), elevação de enzimas hepáticas (EL) e baixa contagem de plaquetas (LP) em grávidas (WEINSTEIN, 1982). Duas classificações podem ser atribuídas a essa síndrome: considerada “completa”, quando há a presença das três manifestações (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia), ou “incompleta”, quando há apenas um ou dois sinais da tríade (AUDIBERT *et al.*, 1996). Nesse sentido, o diagnóstico diferencial da síndrome *HELLP* com complicações associadas às arboviroses ainda é desafiador (BASURKO *et al.*, 2009; SHARMA *et al.*, 2016).

Em relação à transmissão materno-fetal do CHIKV, diferente da infecção pelo ZIKV, o vírus CHIKV não é capaz de infectar a placenta, havendo transmissão ao feto apenas em caso de rompimento placentário. Desta forma, a placenta é considerada uma barreira de proteção fetal da infecção por CHIKV, mesmo na presença de alta viremia materna (CHARLIER *et al.*, 2017). Nesse sentido, quando a infecção pelo vírus ocorre nos últimos 10 dias que antecedem o parto, independente da via de parto, cesárea ou vaginal, e havendo rompimento placentário, estima-se que a taxa de transmissão materno-fetal seja de 15,5% (CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2018). Nos casos de infecção materna no primeiro ou segundo trimestre gestacional, até o momento não foram observadas complicações fetais e/ou neonatais associadas à infecção congênita pelo CHIKV (CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2018; FRITEL *et al.*, 2010). Estudo prospectivo conduzido entre 2014 e 2015, com gestantes com quadros suspeitos ou confirmados de chikungunya no terceiro trimestre da gestação em hospitais de países da América Central e do Sul, encontrou taxas de transmissão vertical que variaram de 27,2% a 48,3%, tendo sido reportados desfechos neonatais graves, como parto prematuro, síndrome de hiperalgesia difusa, meningoencefalite, insuficiência respiratória e miocardite (TORRES *et al.*, 2016).

O Quadro 3 apresenta uma síntese dos principais estudos que reportaram

complicações obstétricas, sintomas, manifestações clínicas e laboratoriais maternas e desfechos fetais/neonatais associados à infecção materna por CHIKV.

Quadro 3 – Complicações obstétricas, sintomas, manifestações laboratoriais de gestantes infectadas por CHIKV e seus desfechos fetais/neonatais: síntese dos principais estudos

Autores (Ano)	Local do estudo	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Tipo de complicações obstétricas	Sinais e sintomas	Manifestações laboratoriais maternas	Desfechos fetais/neonatais
GÉRARDIN <i>et al.</i> (2008)	Ilha da Reunião	Corte seccional prospectivo	n=678	Não foi observado	Não foi observado	Não foi investigado	Encefalopatia e febre hemorrágica
TORRES <i>et al.</i> (2016)	El Salvador, Colombia e República Dominicana	Corte seccional Prospectivo	n=190	Prematuridade	Não foi observado	Não foi investigado	Hiperalgisia, instabilidade hemodinâmica e óbito neonatal
ESCOBAR <i>et al.</i> (2017)	Colombia	Série de casos	n=60	Pré- eclâmpsia, Ruptura prematura de membranas, Hemorragia	Artralgia e febre	Leucopenia, Trombocitopenia e elevação das enzimas hepáticas	CIUR, prematuridade, Síndrome de Turner
GUPTA e GUPTA (2019)	Nova Delhi, Índia	Observacional	n=141	Ruptura prematura de membranas, PP e oligodrâmio	Artralgia e rash maculopapular	Não foi investigado	Diminuição dos movimentos fetais e morte intra-uterina
FRITEL <i>et al.</i> (2010)	Ilha da Reunião	Coorte prospectiva	n=658	Parto prematuro, Sangramento vaginal e Hemorragia	Febre, artralgia, gengivorragia e rash	Não foi investigado	Baixo peso, natimorto, malformações
BRASIL <i>et al.</i> (2016)	Rio de Janeiro, Brasil	Coorte retrospectiva	n=345	Não foi observado	Febre, Prurido e Artralgia,	Não foi investigado	CIUR, óbito fetal
DUARTE <i>et al.</i> (2019)	Salvador, Brasil	Corte-Seccional	n=101	Hipertensão, Pré-eclâmpsia, Diabetes gestacional e RPMO	Rash, Prurido, febre, Artralgia e Mialgia	Não foi investigado	Sem alteração

Fonte: a autora

Terapias específicas, como drogas antivirais, para o tratamento das infecções arboviral (DENV, CHIKV, ZIKV) na população geral, incluindo gestantes e neonatos, são inexistentes. O tratamento é restrito a medidas de suporte para os casos sintomáticos (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016; THIBERVILLE *et al.*, 2013; VILLAR *et al.*, 2015).

Conduas terapêuticas dirigidas ao manejo das complicações obstétricas secundárias às infecções arbovirais são escassas. Recomendações as gestantes com infecção arboviral estão restritas a encaminhamento para parto em serviços de saúde terciários considerando a possibilidade de hemorragia durante ou após o parto e uso de tocolíticos, quando for possível manter a gravidez (VOUGA *et al.*, 2019). Contudo, os protocolos da OMS não orientam em relação ao manejo clínico, incluindo a infusão de fluidos, das gestantes com infecção arboviral. Não há igualmente condutas estabelecidas para a condução da via de parto (RAJAGOPALA *et al.*, 2017).

Nesse sentido, maiores informações sobre complicações maternas e neonatais atribuídas à infecção arboviral, além de dados sobre a cinética dos marcadores laboratoriais das infecções por arbovírus durante a gravidez e evolução clínica-laboratorial são urgentes e necessárias para identificar marcadores prognósticos e auxiliar nas abordagens terapêuticas (GUZMAN; HARRIS *et al.*, 2015). Torna-se igualmente importante a realização de estudos clínicos visando o estabelecimento de protocolos para o manejo clínico das gestantes e de seus conceitos com complicações obstétricas atribuídas às infecções arbovirais (AZEVEDO *et al.*, 2015; RAJAGOPALA *et al.*, 2017).

3 PERGUNTA CONDUTORA

Qual a incidência e magnitude de infecções pelo ZIKV, DENV e CHIKV e quais as manifestações clínicas, laboratoriais e desfechos maternos e neonatais associados a tais infecções em gestantes e/ou puérperas com complicações obstétricas hospitalizadas em área endêmica de arboviroses?

4 OBJETIVO GERAL

Investigar a incidência de infecções agudas/recentes por arbovírus (DENV, CHIKV e ZIKV) e analisar sua associação com manifestações clínico-laboratoriais e desfechos neonatais, em gestantes e/ou puérperas hospitalizadas, devido a complicações obstétricas, em uma maternidade quaternária no Recife, no período de outubro de 2018 a maio de 2019.

4.1 Objetivos Específicos

- a) Descrever as principais características sociodemográficas, antecedentes obstétricos e características clínicas da gravidez atual da população de estudo;
- b) Descrever a distribuição temporal das infecções agudas/recentes por DENV, CHIKV e ZIKV, na população de estudo, e a correspondente incidência de dengue, Zika e chikungunya reportada pelo sistema de notificação (SINAN), segundo semana epidemiológica (SE), no período de estudo;
- c) Estimar a frequência de casos sintomáticos de Zika, dengue e chikungunya, de acordo com critérios internacionais de definição de caso, entre as gestantes/puérperas com infecção aguda/recente por estes arbovírus;
- d) Analisar a associação dos sinais e sintomas sugestivos de arbovirose durante a gravidez atual, reportados pelas participantes, com a presença de marcadores laboratoriais de infecção recente ou ativa por arbovírus;
- e) Investigar características clínicas, laboratoriais (testes hematológicos e bioquímicos) maternas e desfechos neonatais associados à presença de infecção ativa ou recente por DENV, ZIKV e CHIKV.

5 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A seguir serão descritos os procedimentos metodológicos utilizados para o desenvolvimento deste estudo.

5.1 Desenho e local de estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, de base hospitalar, conduzido em uma coorte de gestantes/puerpéras hospitalizadas com complicações obstétricas, residentes em municípios da Região Metropolitana do Recife, admitidas no Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, no período de outubro de 2018 a maio de 2019.

O CAM-IMIP é serviço de referência de alta complexidade para o atendimento da gestação e o parto de alto risco na rede do Sistema Único de Saúde (SUS) do estado de Pernambuco e realiza anualmente cerca de 50.000 consultas ambulatoriais, 22.000 atendimentos de urgência obstétrica e 5.000 partos. A maternidade possui 81 leitos, dos quais 14 leitos são destinados ao atendimento de gestante de alto risco e 10 à Terapia Intensiva Obstétrica (UTI) (IMIP, 2018).

A cidade de Recife é uma área hiperendêmica de transmissão de arbovírus e foi considerada o epicentro de surtos da doença Zika (COSTA *et al.*, 2020) e microcefalia relacionada ao ZIKV no Brasil (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018). Durante o recrutamento do estudo, foram notificados nos municípios do Recife, Jaboatão dos Guararapes, Olinda e Paulista 8.705 casos de dengue, 160 casos de Zika e 675 casos de chikungunya pelo sistema de vigilância local (BRASIL 2018, 2019).

5.2 População do estudo

Mulheres hospitalizadas devido a complicações obstétricas surgidas no período pré-parto, no parto e/ou pós-parto, diagnosticadas pela equipe médica assistente e definidas segundo critérios clínicos estabelecidos em consensos internacionais (Apêndice G), com 15 anos ou mais de idade, idade gestacional ≥ 27 semanas, residentes na cidade do Recife ou em outros municípios da Região Metropolitana (Jaboatão dos Guararapes, Paulista e Olinda) (Figura 1).

Figura 1 - Mapa do local de residência das gestantes e/ou puérperas recrutadas no estudo



Fonte: a autora

5.2.1 Critérios de exclusão

Foram excluídas gestantes com fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de complicações obstétricas: aquelas menores de 15 anos de idade, pelo maior risco de complicações decorrentes da imaturidade anatomofisiológica nesta fase da vida (COSTA; HEILBORN, 2006); além de comorbidades diagnosticadas antes da gravidez atual, como câncer, diabetes *mellitus* e hipertensão crônica; infectadas por HIV e sífilis; doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e outras; doença cardíaca crônica descompensada; alterações hereditárias nos fatores de coagulação (hemofilia A, B e Doença de Von Willebrand); uso contínuo de drogas antiepiléticas e diagnóstico confirmado de TORCHS.

O limite de idade gestacional a partir de 27 semanas (terceiro trimestre) foi definido com base em estudos que mostraram maior prevalência de complicações maternas (ESCOBAR *et al.*, 2017; ORTIZ-MESINA *et al.*, 2019; PAIXÃO *et al.*, 2018; TORRES *et al.*, 2016), fetais e neonatais (CONTOPOULOS-IOANNIDIS *et al.*, 2018; FRITEL *et al.*, 2010) secundárias à infecção arboviral neste período gestacional.

5.3 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi estimado com base em parâmetros estabelecidos em um estudo piloto realizado entre 17 de abril a 1 de maio de 2018 (12 dias). Neste período, foram admitidas no serviço 293 mulheres com complicações obstétricas, das quais 40 (13,7%) atenderam aos critérios de inclusão. Entre estas, foram detectados 10 casos de arboviroses: quatro de Zika (três ZIKV RT-qPCR positivo e um IgM específico positivo) e seis de chikungunya (ELISA IgM vírus-específico positivo), obtendo-se um percentual de 25% de complicações associadas a arboviroses.

Admitindo-se que, mensalmente, cerca de 100 mulheres com complicações obstétricas atendam os critérios de inclusão do estudo sejam admitidas no serviço, estimou-se recrutar em torno de 770 participantes no período programado de coleta de dados, entre 10 de outubro de 2018 e 31 de maio de 2019. Este intervalo de tempo corresponde ao período de pico de ocorrência de arboviroses, segundo estudo anterior realizado em gestantes no mesmo serviço (LEITE *et al.*, 2014) e com base no padrão de sazonalidade de dengue no Recife (CORTES *et al.*, 2018).

Com base nestas estimativas obtidas no estudo piloto, estabeleceram-se os seguintes parâmetros: nível de significância bilateral (1- α) de 95%, poder do estudo de 80%, razão entre o número de expostos e não expostos (n_2/n_1) de 4, percentual de não expostos positivos (p_1) de 10% e percentual de expostos positivos (p_2) de 20%. De acordo com esses parâmetros, planejou-se recrutar um mínimo de 128 mulheres infectadas e 509 não casos de infecção arboviral.

5.4 Coleta de dados clínicos

A inclusão das participantes foi consecutiva e ocorreu nos setores de triagem, enfermarias pré-parto, pós-parto e UTI obstétrica. Após a checagem dos critérios de elegibilidade por meio de análise do prontuário, a participante ou do representante legal (se menor de 18 anos) foram abordados pela equipe de pesquisa após a estabilização clínica do quadro, informados sobre os objetivos da pesquisa e convidados a participar. Após leitura e assinatura do Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE/TALE) (Apêndice A e B), as participantes foram entrevistadas para a obtenção de dados sociodemográficos, antecedentes clínicos e obstétricos, histórico da gravidez atual, incluindo ocorrência

de doença febril aguda ou de quadros suspeitos de arboviroses, utilizando questionário padronizado, adaptado dos estudos de Araújo *et al.* (2017) e Leite *et al.* (2014) (Apêndice C). Em seguida, coletou-se uma amostra de sangue venoso (12mL) (amostra aguda) para a realização dos testes diagnósticos para arbovírus (DENV, ZIKV e CHIKV).

Dados sobre a evolução e desfechos clínicos da participante e do seu conceito (caso o parto tivesse ocorrido no IMIP) foram extraídos dos prontuários médicos utilizando formulário padronizado (Apêndice D). Laudos dos exames laboratoriais e dos exames de imagem foram obtidos por meio digital utilizando plataformas disponíveis no serviço.

Entre o 10^o até 14^o dias, após a admissão da participante no estudo e obtenção da primeira amostra de sangue, a gestante/puérpera foi reavaliada por um membro da equipe, que coletou informações adicionais sobre a evolução clínica da gestante e do seu neonato (caso o parto com nascido vivo tenha ocorrido durante a internação) (Apêndice E) e coletou uma segunda amostra de sangue (12 ml) (amostra convalescente), para obtenção de amostras pareadas com o propósito de realização de testes laboratoriais específicos para o rastreamento de infecções arbovirais.

Todos os questionários e formulários foram conferidos para verificação de completude e consistência das informações. Os formulários incompletos ou com dados inconsistentes foram novamente revisados por meio de consulta aos prontuários médicos. Todos os diagnósticos clínicos das participantes e seus conceitos foram firmados com base nos critérios definidos por consensos internacionais. Os casos duvidosos foram discutidos com a equipe de pesquisadores (enfermeiros e médicas obstetras) para a obtenção de consenso.

5.5 Coleta, armazenamento e transporte das amostras biológicas

As amostras de sangue foram obtidas em tubos de coleta de sangue a vácuo, com gel separador ativador de coágulo (para obtenção do soro) e em tubos com EDTA (para obtenção de sangue total e plasma), etiquetados com o nome do paciente, numeração na pesquisa, data e hora da coleta, processadas e acondicionadas a uma temperatura de 4°C no laboratório de Pesquisa Translacional Prof. C. Anthony Hart (LPT-CAH) do IMIP. Em seguida, as amostras foram transportadas ao laboratório do Departamento de Virologia e Terapia Experimental (LaViTe) do Instituto Aggeu

Magalhães – FIOCRUZ, onde foram realizados os ensaios laboratoriais.

5.6 Procedimentos laboratoriais

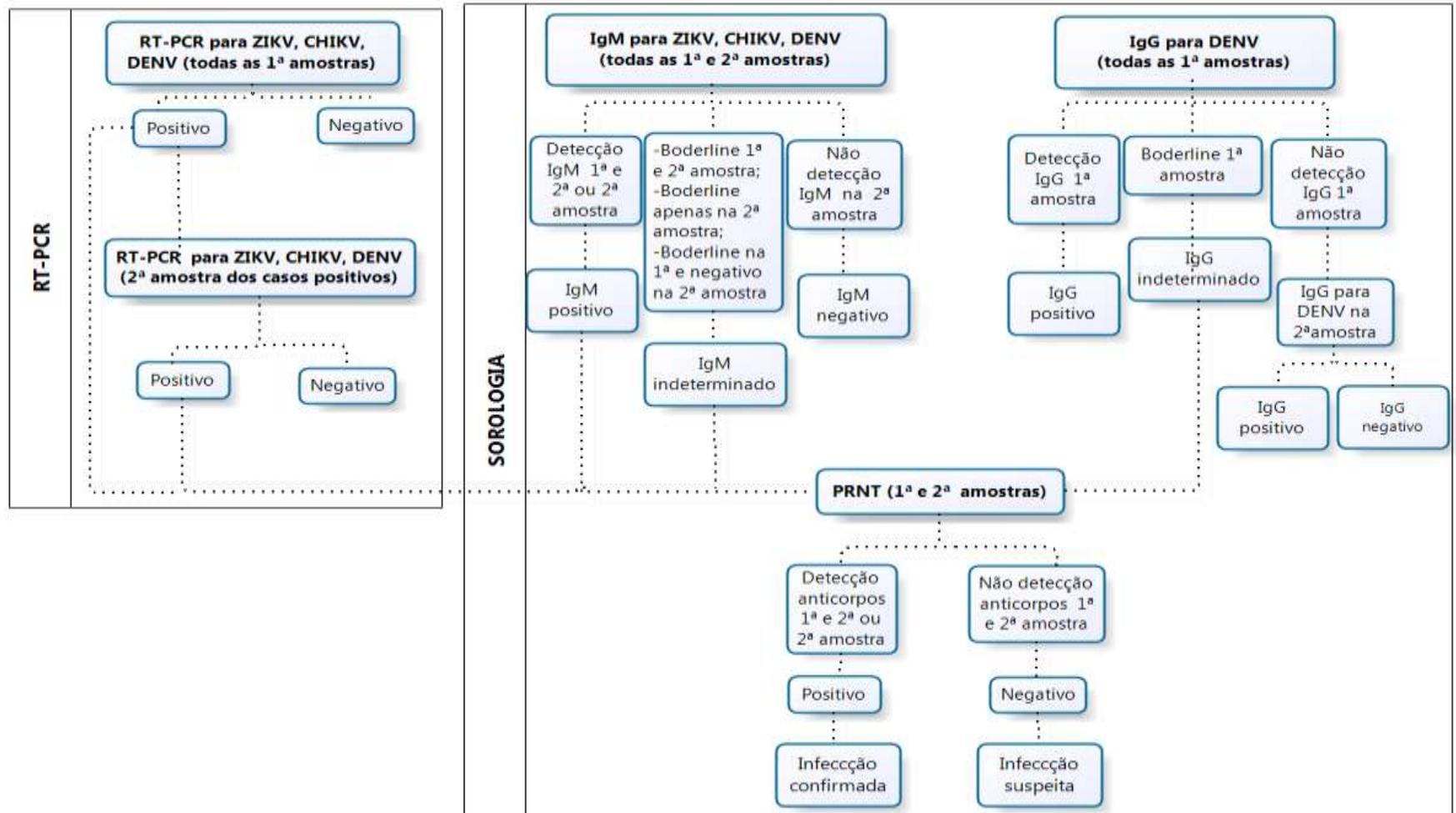
Todas as amostras maternas foram testadas para detecção molecular e sorológica de infecções por DENV, ZIKV e CHIKV. Todos os procedimentos laboratoriais foram realizados no Departamento de Virologia e Terapia Experimental (LaViTE) da Fiocruz Pernambuco.

A detecção de genomas específicos de DENV, ZIKV e CHIKV foi realizada por PCR quantitativo em tempo real (RT-qPCR). A presença de RNA específico do vírus foi avaliada nas amostras das gestantes coletadas no momento da inscrição. Se positivo, as amostras de acompanhamento também foram testadas para avaliar a persistência do RNA viral.

Todas as amostras de soro, da fase aguda e convalescente, foram testadas para detecção de anticorpos IgM vírus - específico por ensaio imunoenzimático (ELISA) para DENV, CHIKV e ZIKV. Todas as amostras foram testadas em paralelo com antígenos ZIKV e DENV para contabilizar qualquer potencial reatividade cruzada de flavivírus. Amostras com resultados positivos ou inconclusivos para ZIKV, DENV ou CHIKV por IgM ELISA ou pela RT-qPCR foram testadas pelo teste de neutralização por redução de placa (PRNT). Além do PRNT, resultados positivos ou inconclusivos para CHIKV por IgM ELISA também foram testados para anticorpos IgG anti-CHIKV utilizando um kit comercial ELISA.

A exposição anterior ao DENV (IgG específico para DENV) foi avaliada em todas as amostras das participantes coletadas no momento da inscrição utilizando o ensaio comercial ELISA IgG-indireto. Amostras indeterminadas, coletadas no momento da admissão, ou negativas, na fase de acompanhamento, foram submetidas ao ensaio de PRNT (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma dos ensaios laboratoriais realizados para diagnóstico arboviral (ZIKV, CHIKV, DENV) a partir do software Bizagi Modeler. IMIP, Recife- Pernambuco, 2018 - 2019



Fonte: a autora

5.6.1 Descrição dos ensaios de RT-qPCR em tempo real

A detecção de RNA vírus-específico foi realizada por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase da transcrição reversa quantitativa em tempo real (RT-qPCR). O RNA viral foi extraído do plasma utilizando kit comercial (QIAmp® Viral RNA Mini Kit-Qiagen) de acordo com as recomendações do fabricante. A RT-qPCR foi conduzida utilizando o kit diagnóstico Multiplex (WAGGONER *et al.*, 2016). Esse kit permite a detecção simultânea de material genético dos vírus Zika, dengue e chikungunya no mesmo ensaio. Todas as amostras com resultados positivos ou indeterminados pelo ensaio Multiplex foram confirmadas pelo ensaio de RT-qPCR *in house*, utilizando primers e sondas vírus-específicos, GoTaq® Probe 1-step qPCR (Promega, Madison, EUA) com amplificação no sistema Applied Biosystems 7500. Primers e sondas vírus-específicos (Quadro 4) foram utilizados separadamente em cada reação, seguindo protocolo de Magalhães *et al.* (2018).

Quadro 4- Primers e sondas vírus-específicos utilizadas para as reações de CHIKV, ZIKV e DENV nos ensaios de RT-qPCR em tempo real. Lavite/FIOCRUZ- Recife, Pernambuco, 2019-2020

Vírus	Primers/ sondas	Sequência (5' – 3')
CHIKV	Forward	TCACTCCCTGTTGGACTTGATAGA
	Reverse	TTGACGAACAGAGTTAGGAACATACC
ZIKV	Sonda	FAM-AGGTACGCGCTTCAAGTTCGGCG-BHQ1
	Forward	CCGCTGCCCAACACAAG
	Reverse	CCACTAACGTTCTTTTGCAGACAT
DENV	Sonda	VIC-AGCCTACCTTGACAAGCAGTCAGACACTCAA-BHQ1
	Forward	AAGGACTAGAGGTTAGAGGAGACCC
	Reverse	CGTTCTGTGCCTGGAATGATG
	Sonda	FAM-AACAGCATATTGACGCTGGGAGAGACCAGA-BHQ1

Fonte: Magalhães *et al.* (2018)

5.6.2 Descrição dos ensaios imunoenzimáticos (ELISA)

A detecção de anticorpos (IgM) anti-CHIKV em amostras de soro foi realizada utilizando kit comercial (Euroimmun IgM ELISA) e a interpretação dos resultados foi realizada de acordo com recomendações do fabricante. O *cutoff* para positividade foi definido a partir de valores $\geq 1,1$, *borderline* $\geq 0,8$ e $<1,1$, e negativas $< 0,8$.

As dosagens de IgM anti-ZIKV e anti- DENV foram realizadas por meio de ensaio do tipo ELISA com procedimento *in house*, segundo as recomendações do CDC (CORDEIRO *et al.*, 2016; LANCIOTTI *et al.*, 2007). Para garantir a eliminação de possíveis reações cruzadas, as amostras de soro foram testadas em paralelo, na mesma placa, utilizando antígenos Zika e Dengue específicos. Controles positivos (CDC humanized 6B6C-1 pan-flavivirus) e negativos (pool de soros negativos para Flavivírus) foram incluídos em cada placa. Os resultados foram calculados por meio de uma razão entre o valor de densidade ótica (DO) obtido na amostra em teste (P) dividido pela OD do controle negativo (N). Valores da razão P/N <2.0 foram considerados negativos; >3.0 , positivo; e entre 2.0-3.0, duvidoso. As amostras que apresentarem resultados positivos para os antígenos de DENV e ZIKV, foram consideradas positivas para ZIKV quando o valor da razão P/N de ZIKV foi, pelo menos, duas vezes maior que o valor de P/N de DENV. Esse método foi igualmente utilizado para identificação dos casos positivos de DENV, ou seja, quando o valor da razão de P/N de DENV foi, pelo menos, duas vezes maior que o valor da razão de P/N de ZIKV (CORDEIRO *et al.*, 2016). Todas as amostras positivas para ZIKV ou DENV foram testadas novamente para confirmação pelo PRNT.

As dosagens de detecção de anticorpos neutralizantes anti-ZIKV, anti- DENV e anti-CHIKV foram realizadas por meio do teste de soroneutralização por redução do número de placas (PRNT) seguindo protocolo padronizado (CASTANHA *et al.*, 2016; LANCIOTTI *et al.*, 2007). Os ensaios de PRNT foram realizados usando células Vero e cepas de vírus isoladas na área de estudo: DENV-1 (BR-PE / 97-42735), DENV-2 (BR-PE / 95-3808), DENV-3 (BR-PE / 02-95016), DENV-4 (BR-PE / 12-008), ZIKV (BR-PE243 / 2015) e CHIKV (PB-302). O ponto de corte para PRNT positivo foi definido com base em uma redução de 50% na contagem de placas (PRNT50) na menor diluição de soro testada (1:20). Os títulos de anticorpos neutralizantes para amostras positivas foram calculados usando uma regressão não linear de quatro parâmetros. Amostras pareadas foram testadas em paralelo e um aumento de quatro

vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes entre as amostras foi indicativo de uma infecção aguda. Além do PRNT, resultados positivos ou inconclusivos para CHIKV por IgM ELISA também foram testados para anticorpos anti-CHIKV IgG usando um kit comercial ELISA IgG (Euroimmun, Lubeck, Alemanha) seguindo o protocolo do fabricante.

Para detecção de anticorpo IgG anti-DENV foi utilizado kit comercial (Panbio IgG Indireta - ELISA) e a interpretação dos resultados foi realizada de acordo com recomendações do fabricante. O *cutoff* para positividade foi definido a partir de valores > 1,1, *borderline* 0,9 e 1,1 e negativas < 0,9.

Quadro 5. Definição de casos de infecção arboviral aguda e recente por ZIKV, CHIKV e DENV

Infecção arboviral aguda confirmada por ensaios laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> - Detecção de RNA vírus-específico (DENV, ZIKV, CHIKV) pela RT-qPCR; - ELISA-IgM e RT-qPCR vírus-específico negativos na primeira amostra, ELISA-IgM vírus-específico positivo na segunda amostra e confirmação de detecção de anticorpo pela PRNT na segunda amostra (fase convalescente); - Aumento de quatro vezes nos títulos de anticorpos neutralizantes específicos do vírus (DENV, ZIKV ou CHIKV) entre as amostras pareadas.
Infecção arboviral recente confirmada por ensaios laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> - RT-qPCR vírus-específico negativo na primeira amostra, ELISA vírus-específico positivo na primeira e confirmação de detecção de anticorpo pela PRNT na primeira amostra.
Infecção arboviral dupla confirmada por ensaios laboratoriais	<p>Evidência de infecção (concomitante ou sequencial) com mais de um vírus por RT-qPCR ou por IgM vírus-específico positivo.</p>

Fonte: a autora

A definição de caso infecção arboviral foi estabelecida com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde. Zika foi definida pela presença de erupção cutânea e/ou febre associada a pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas:

artralgia, artrite ou conjuntivite (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016). Chikungunya foi definida pela presença da tríade: febre, erupção cutânea e manifestações articulares (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2008), enquanto dengue foi definida pela presença de febre associada a dois dos seguintes sintomas: cefaléia intensa, dor retroorbital, artralgia, mialgia, náuseas, vômitos e erupção cutânea (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020).

Os critérios adotados para definição dos valores de referência para os exames hematológicos e bioquímicos maternos foram utilizados com base em consenso internacional (UPTODATE, 2021). No Quadro 6 serão descritas as variáveis utilizadas no estudo.

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(continua)

DADOS MATERNOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
Variável	Definição operacional	Categorização
Idade	Anos completos	Variável contínua ou categorizada em quatro grupos: 15- 21; 22- 35; 35- 45; > 45.
Raça/ Cor	Autorreferida	01. Parda ou indígena 02. Branca ou asiática 03. Negra
Local de residência	Município de residência	01. Recife 02. Outros (Jaboatão dos Guararapes, Olinda ou Paulista)
Escolaridade	Série mais elevada que cursou. Classificação de acordo com IBGE.	01. Analfabeto a ensino fundamental completo 02. Ensino médio a ensino superior completo
Trabalho em atividade remunerada	Nos últimos seis meses, podendo ou não ser formalizado.	01. Sim 02. Não

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

DADOS MATERNOS SOCIODEMOGRÁFICOS		
Variável	Definição operacional	Categorização
Renda familiar no mês anterior à entrevista (em salários mínimos atuais – R\$954 reais)	Descrição considerando como critério para definição do trabalho principal na semana: a. Maior número de horas normalmente trabalhadas por semana; b. Trabalho que possui há mais tempo; c. Maior rendimento mensal.	01. ≤ 2 salários mínimos 02. > 2 salários mínimos
HISTÓRIA REPRODUTIVA		
Tipo de variável	Definição operacional	Categorização
Gestações anteriores	. Gestações anteriores	01. Sim 02. Não 88. Não sabe/Não lembra 99. Não se aplica
História de complicações obstétricas em gestações anteriores	Complicações obstétricas em gestações anteriores	01. Sim 02. Não 88. Não sabe/Não quis responder 99. Não se aplica
História de aborto em gestação anterior		01. Sim 02. Não 88. Não sabe/Não lembra 99. Não se aplica
História de hipertensão, eclâmpsia ou pré-eclâmpsia em gestação		01. Sim 02. Não 88. Não sabe/Não lembra 99. Não se aplica
INFORMAÇÕES SOBRE A GRAVIDEZ ATUAL		
Variável	Definição operacional	Categorização
Realização de pré-natal	Consultas de pré-natal durante a gestação atual	01. Sim 02. Não
Número de consultas de pré-natal	Número total de consultas de pré-natal realizadas.	01. Seis ou mais consultas 02. Menos de 6 consultas
Consumo de bebida alcoólica na gestação atual	Ingestão de qualquer bebida com teor alcoólico durante a gestação atual	01. Sim 02. Não/Nunca Bebeu 89. não quis responder
Uso de tabaco	Histórico uso de tabaco durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Uso de droga fumada ou cheirada	Histórico uso de droga fumada ou cheirada durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

INFORMAÇÕES SOBRE A GRAVIDEZ ATUAL		
Variável	Definição operacional	Categorização
Ameaça de aborto ou de perda fetal	Ameaça de aborto durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Sangramento vaginal	Relato de sangramento vaginal durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra
Infecção do Trato Urinário	Relato de infecção do trato urinário durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Febre	Relato de febre durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Exantema	Relato de exantema (rash) durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Sinais ou sintomas associados à febre ou exantema	Sinal/sintoma relatado pela participante quando teve a febre e/ou rash, podendo ser referido mais de uma opção	01. Vermelhidão nos olhos 02. Dor ou inflamação na garganta 03. Dor muscular (Mialgia) 04. Dor nas articulações/juntas (Artralgia) 05. Inchaço nas articulações (Edema articular) 06. Paralisia ou dormência nas pernas ou nos braços 07. Tontura 08. Coriza 09. Dor nos olhos 10. Tosse 11. Prurido (coceira) 12. Sangramento
Infecção por Zika durante a gestação	Relato de Zika durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

INFORMAÇÕES SOBRE A GRAVIDEZ ATUAL		
Variável	Definição operacional	Categorização
Infecção por Chikungunya durante a gestação	Relato de chikungunya durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Infecção por Dengue durante a gestação	Relato de dengue durante a gestação atual	01. Sim; 02. Não; 88 – Não sabe/Não lembra 89 – não quis responder
Sinais e sintomas nos últimos sete dias até o momento da internação	Identificação do tipo de sinal ou sintomas que apresentou	01 Cefaléia 02 Dor periorbitária 03 Febre 04 Crises convulsivas 05 Paralisia em membros 06 Desconforto respiratório 07 Dor torácica 08 Edema em membros 09 Edema articular 10 Rigidez na nuca 11 Diarreia 12 Náusea/ vômito 13 Mialgia 14 Artralgia 15 Tosse 16 Conjuntivite 17 Erupção cutânea maculopapular 18 Úlceras orais 19 Dor de garganta 20 Sangramento de mucosa
A ADMISSÃO		
Variável	Categorização	
Idade Gestacional	Variável quantitativa contínua	
Pressão arterial sistólica	Variável quantitativa contínua	
Pressão arterial diastólica	Variável quantitativa contínua	
Parto ocorreu durante a internação	01. Sim 02. Não 89. Sem registro	
PERÍODO - DURANTE O PARTO		
Variável	Categorização	
Tipo de parto	01. Vagina 02. Cesária eletiva 03. Cesária intraparto 89. Sem registro 99. Não se aplica	

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(continuação)

SINAIS E SINTOMAS DURANTE A INTERNAÇÃO	
Variável	Categorização
Febre	1. Sim; 2. Não
Vermelhidão nos olhos	1. Sim; 2. Não
Exantema	1. Sim; 2. Não
Sangramento de mucosas	1. Sim; 2. Não
Edema	1. Sim; 2. Não
Convulsão	1. Sim; 2. Não
Artralgia	1. Sim; 2. Não
Cefaléia de forte intensidade	1. Sim; 2. Não
Náuseas/vômito	1. Sim; 2. Não
Prurido	1. Sim; 2. Não
Mialgia	1. Sim; 2. Não
Artralgia	1. Sim; 2. Não
Dor abdominal/epigástrica	1. Sim; 2. Não
INTERCORRÊNCIAS E MANEJO CLÍNICO	
Variável	Categorização
Hemorragia durante a internação hospitalar	1. Sim; 2. Não
Interrupção da gravidez	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Uso de corticoide	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Uso de antibiótico	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Infusão de sangue (completo/hemácias)	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Infusão de plaquetas	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Infusão de Sulfato de Magnésio	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Internação em UTI	01. Sim 02. Não 89. Sem registro
Duração da internação em UTI	Variável quantitativa discreta
Duração do internamento hospitalar	Variável quantitativa discreta
TIPO DE COMPLICAÇÃO OBSTÉTRICA (DIAGNÓSTICO FINAL)	
Variável	Categorização
Hemorragia vaginal	1. Sim; 2. Não
HELLP completa	1. Sim; 2. Não
HELLP incompleta	1. Sim; 2. Não
Oligoidramnio	1. Sim; 2. Não
Pré- eclâmpsia	1. Sim; 2. Não
Eclâmpsia	1. Sim; 2. Não
Coriamnionite	1. Sim; 2. Não
DPP	1. Sim; 2. Não
Amniorexe prematura	1. Sim; 2. Não
Parto prematuro	1. Sim; 2. Não
Ameaça de parto prematuro	1. Sim; 2. Não
Diabetes Mellitus Gestacional	1. Sim; 2. Não
Hipertensão gestacional	1. Sim; 2. Não
Outra	1. Sim; 2. Não

Quadro 6. Variáveis utilizadas no estudo

(conclusão)

DADOS LABORATORIAIS DA MULHER		
Tipo de variável	Definição operacional	Categorização
Hemoglobina	Unidade de medida g/Dl	Variável continua
Hematócrito	Unidade de medida %	Variável continua
Linfócitos	Unidade de medida %	Variável continua
Leucócitos	Unidade de medida mm ³	Variável continua
Número de plaquetas	Unidade de medida K / Ul	Variável continua
Aspartato Amiotransferase	Unidade de medida em U / L	Variável continua
Alanina Aminotransferase	Unidade de medida em U / L	Variável continua
Bilirrubina total	Unidade de medida mg/dL	Variável continua
Bilirrubina direta	Unidade de medida mg/dL	Variável continua
Bilirrubina indireta	Unidade de medida mg/dL	Variável continua
Ureia	Unidade de medida mg/dL	Variável continua
Creatinina	Unidade de medida mg/Dl	Variável continua
Acido úrico	Unidade de medida mg/dL	Variável continua
Desidrogenase Láctica – DHL	Unidade de medida U/L e em %	Variável continua
Relação proteína/creatinina	Unidade de medida proteína (mg)/ creatinina (g)	Variável continua
DADOS NEONATAIS		
Variável	Categorização	
Febre	1. Sim; 2. Não	
Icterícia	1. Sim; 2. Não	
Desfecho Neonatal	01. Com complicação 02. Sem complicação	
Diagnóstico final:		
Sepse	1. Sim; 2. Não	
Desconforto Respiratório	1. Sim; 2. Não	
Prematuridade	1. Sim; 2. Não	
Microcefalia	1. Sim; 2. Não	
Retardo do Crescimento Intrauterino (RCIU)	1. Sim; 2. Não	
Internação em UTI	1. Sim; 2. Não	
Evolução	01. Alta 02. Óbito 89. Sem registro	

Fonte: a autora

5.7 Banco de dados e plano de análise estatística dos dados

Os dados foram gerenciados utilizando a plataforma REDCap, uma ferramenta eletrônica de captura de dados (HARRIS *et al.*, 2019) hospedada na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Brasil.

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o software Stata, versão 15 (StataCorp., CollegeStation, Estados Unidos). Os dados foram sumarizados e as distribuições das frequências foram apresentadas em tabelas e gráficos. Os dados laboratoriais (hemograma, leucograma, enzimas hepáticas e bilirrubina) foram categorizados considerando a ocorrência de alteração em pelo menos uma das três medidas coletadas durante a evolução clínica hospitalar.

Nas análises descritivas das principais características da população de estudo, as variáveis categóricas foram apresentadas por meio de percentuais enquanto para variáveis contínuas foram calculadas médias, medianas, \pm desvio padrão (DP) e intervalo interquartil (IIQ). A frequência da ocorrência de infecção recente/aguda na população de estudo e a incidência de vírus específica reportada no sistema de vigilância oficial (SINAN), para cada tipo de vírus, foram descritas e apresentadas graficamente, de acordo com a semana epidemiológica.

A distribuição de frequência dos sinais e sintomas de arboviroses reportados pelas gestantes, tipo de complicação obstétrica, características clínicas e laboratoriais (exames hematológicos e bioquímicos), durante a internação, foram descritas e comparadas de acordo com status de infecção (infectada e não infectada) e com o tipo de arbovírus. As associações foram analisadas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, para variáveis categóricas, e o Teste T ou ANOVA, Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney, para variáveis contínuas. Considerou-se um nível de significância de valor de $p \leq 0,05$ para as associações estatísticas.

5.8 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FIOCRUZ e IMIP com número de CAEE: 73121517.0.0000.5190, e número do comprovante de entrega: 089839/2017, de acordo com os termos propostos da Portaria nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos.

Para as menores de 18 anos, a entrevista e a coleta de sangue foram realizadas somente após autorização por escrito do responsável. Para todos foram garantidos o anonimato e confidencialidade das informações prestadas, assim como assegurado as mesmas a possibilidade de encerrar sua participação a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na sua relação com o pesquisador ou com o IMIP.

Os possíveis riscos e desconfortos da pesquisa estiveram relacionados a um possível constrangimento da participante no momento da entrevista, assim como, no momento da coleta venosa, pela possibilidade de haver um leve desconforto, como dor no local da punção, e que, raramente, levaria ao aparecimento de um hematoma. No entanto, em ambos os casos, todos esses procedimentos foram realizados por profissionais de saúde treinados, que tomaram todas as medidas razoáveis para minimizar todos e quaisquer riscos e desconfortos.

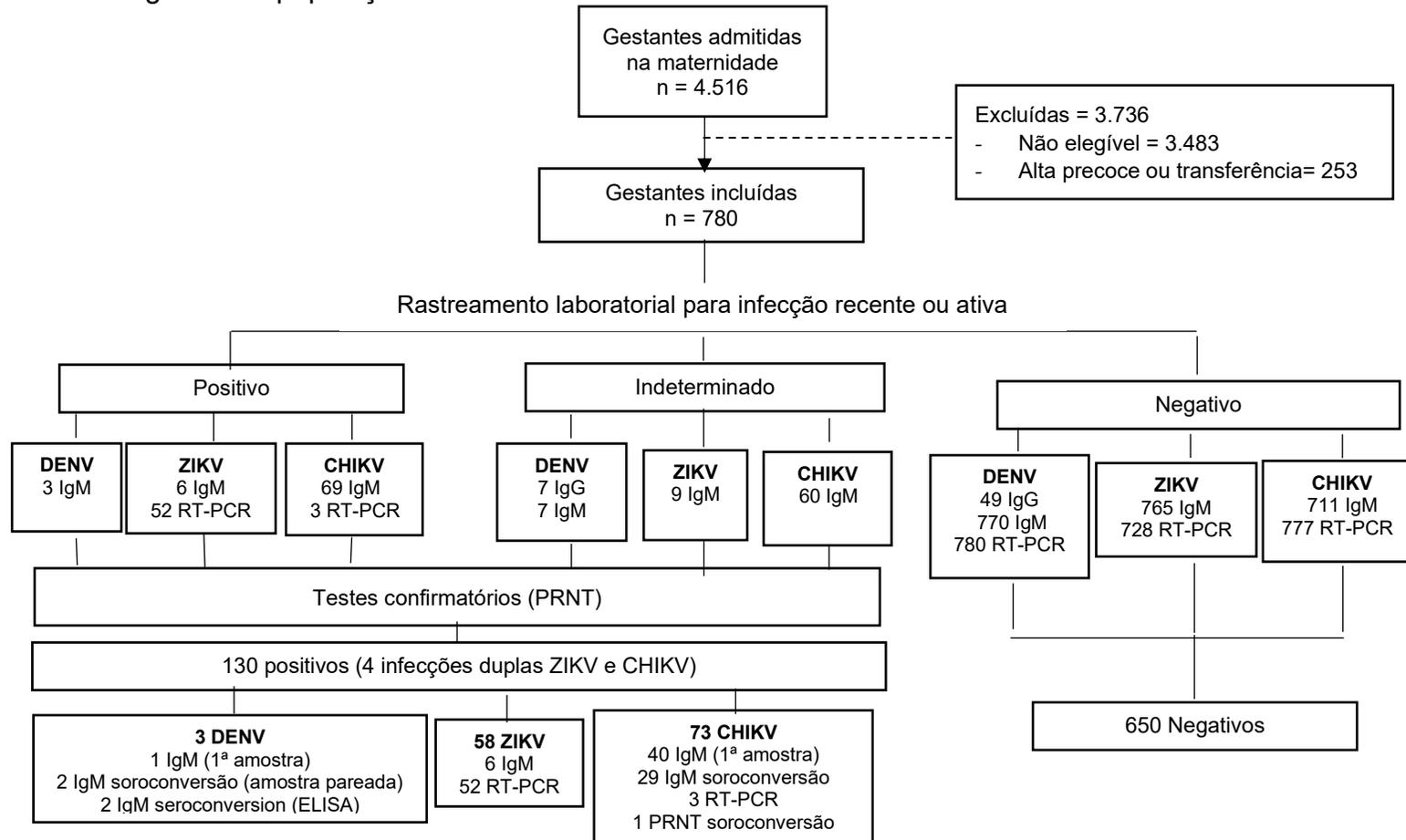
Como benefício individual da participação, todas as 806 mulheres que aceitaram participar do estudo foram contactadas para fornecimento do resultado do exame para os vírus Zika, chikungunya e dengue, inclusive as 26 participantes que foram retiradas da análise do estudo após nova conferência dos critérios de elegibilidade. O benefício para a comunidade esteve relacionado ao fornecimento de informações que poderão ser úteis para a melhoria da identificação e assistência aos casos de complicações obstétricas secundárias à arboviroses, por parte dos profissionais de saúde.

6 RESULTADOS

Um total de 4.516 gestantes foi admitido na maternidade do IMIP no período do estudo, das quais 4.263 (94,4%) tinham diagnóstico de complicação obstétrica na admissão hospitalar e 806 (19%) preencheram os critérios de inclusão. Dentre estas, 26 foram excluídas, após revisão clínica pela equipe de pesquisa, por não cumprirem os critérios do estudo (hipertensão ou diabetes que antecederam a gestação, infecção recente por alguma TORCHS, parto ou ruptura de membranas a termo), totalizando uma amostra de 780 gestantes (Figura 3).

Entre as 780 participantes, 728 (93,3%) completaram o protocolo do estudo e tiveram amostras de sangue pareadas coletadas. Duas gestantes ZIKV RT-qPCR negativas na primeira amostra e positivas na segunda amostra, coletada duas semanas após a alta hospitalar e quatro casos de co-infecção por ZIKV e CHIKV foram detectados.

Figura 3. Fluxograma da população do estudo



Fonte: a autora

Do total de 780 gestantes incluídas, foram obtidas informações de todas as participantes sobre dados sociodemográficos, antecedentes clínicos e obstétricos, além do histórico da gravidez atual por meio do questionário. Enquanto que, dados clínicos durante a internação hospitalar foram obtidos de 779 participantes, pois um prontuário não foi localizado. Entre as investigadas, nenhuma das gestantes foi a óbito, 768 tiveram alta programada e 11 evadiram do ambiente hospitalar. Entre as 780 participantes, 29 realizaram o parto em outro serviço ou o prontuário não foi localizado. No total, 751 mulheres realizaram o parto no serviço, dos quais 28 foram gemelares, correspondendo a 779 neonatos.

A Tabela 1 apresenta as principais características sociodemográficas antecedentes obstétricos e gravidez atual das participantes. As mulheres grávidas ou puérperas eram principalmente jovens (idade mediana de 26,5, na faixa etária entre 15 e 47 anos) e de cor de pele parda (61,1%). A maioria das participantes residia no município do Recife (51,9%), havia cursado o ensino médio ou superior completo (76,2%), não havia realizado atividade remunerada nos seis meses que antecederam a internação (59,7%) e possuía renda familiar mensal inferior a dois salários-mínimos (82,8%).

Entre as mulheres que tiveram gestação anterior (61,7%), cerca de 30% referiram aborto em pelo menos uma das gestações. Em relação à gestação atual, a maioria apresentava gestação única (91,6%).

Quase a totalidade das participantes (93,1%; IC 95%: 0,1–1,2%) possuía marcador laboratorial de infecção prévia (IgG) por DENV e 130 possuíam marcadores laboratoriais de infecção recente ou ativa por algum dos vírus estudados (CHIKV e ZIKV ou DENV), obtendo-se uma incidência de 16,6% (IC 95%: 14,2–19,5%). Quanto ao tipo de vírus, 69 estavam infectadas pelo CHIKV, 54 pelo ZIKV, 3 pelo DENV e 4 apresentava coinfeção de CHIKV e ZIKV, obtendo-se incidências de 9,4% (IC 95%: 7,4–11,7%), 7,4% (IC 95%: 5,7–9,7%), 0,4% (IC 95%: 0,1–1,2%) e 0,5% (IC 95%: 0,2%–1,2%), respectivamente.

Em relação às características sociodemográficas e clínicas associadas à infecção por arbovírus, observou-se que com exceção da média da idade, que foi maior entre as infectadas por ZIKV ($28,5 \pm 7,4$ anos) quando comparada às infectadas por CHIKV ($25,3 \pm 6,2$ anos) e as não infectadas ($26,8 \pm 6,9$ anos) (p -valor= 0,04), para todas as demais características não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (dados não tabulados).

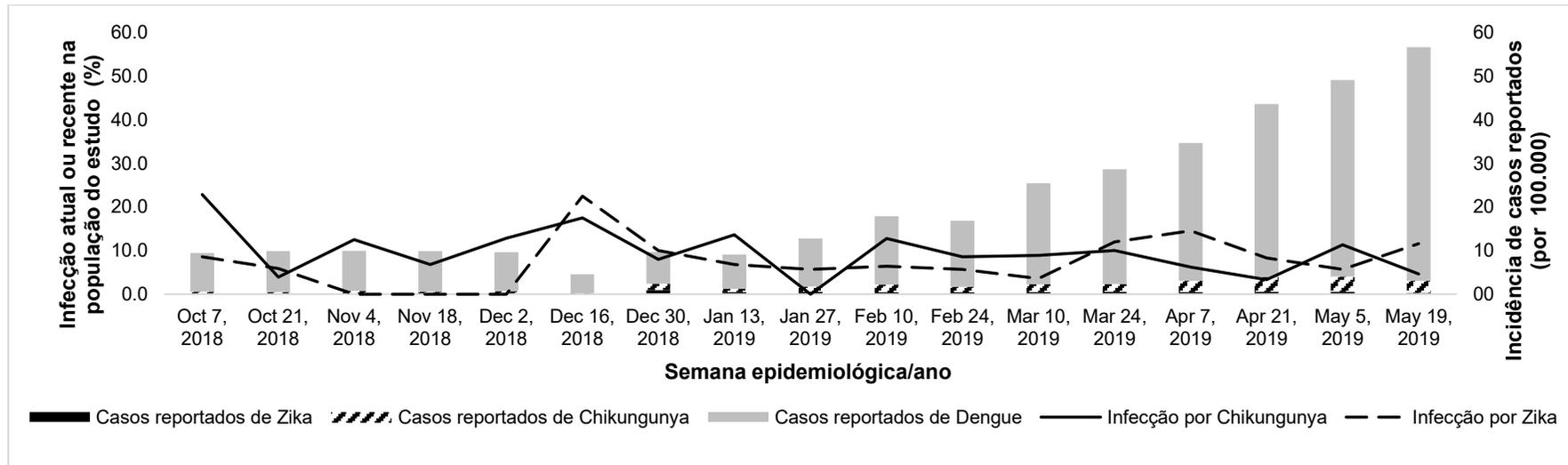
Tabela 1 - Características sociodemográficas, clínicas e status de infecção por arbovírus na população de estudo. IMIP, 2018-2019

Características	(n=780) ^a
Sociodemográficas	
Idade (em anos), média (\pm DP)	26,5 (3,6)
Raça/cor autorreferida, n (%)	
Parda ou indígena	480 (61,7)
Branca ou asiática	157 (20,2)
Negra	141 (18,1)
Local de residência, n (%)	
Recife	405 (51,9)
Outros municípios (Jaboatão dos Guararapes, Olinda e Paulista)	375 (48,1)
Escolaridade, n (%)	
Analfabeto/ensino fundamental	186 (23,8)
Ensino médio/ensino superior	594 (76,2)
Atividade remunerada nos últimos 6 meses, n (%)	
Sim	314 (40,3)
Não	466 (59,7)
Renda familiar (em salário mínimo), n (%)	
≤ 2	640 (82,8)
>2	133 (17,2)
Clínicas, n (%)	
Gestação anterior	481(61,7)
Aborto em gestação anterior	182 (37,8)
Gestação atual	
Única	751 (96,3)
Múltipla	29 (3,7)
Status de infecção arboviral, n (%)	
Infecção prévia por DENV (IgG positivo)	726 (93,1)
Infecção recente/atual por DENV ^b	3 (0,4)
Infecção recente/atual por ZIKV ^b	54 (6,9)
Infecção recente/atual por CHIKV ^b	69 (8,8)
Infecção dual recente/atual (CHIKV and ZIKV)	4 (0,5)

Fonte: a autora

Nota: ^aNúmero pode variar de acordo com os valores perdidos; ^bRT-qPCR positivo na primeira ou segunda amostra e / ou soroconversão IgM ou IgG (PRNT).

Figura 4 - Distribuição temporal da frequência de infecção pelo ZIKV e CHIKV na população de estudo (linhas) e da incidência de casos de dengue, Zika e chikungunya notificados pelo sistema de vigilância epidemiológica (barras) (SINAN-Net) na área de estudo. Outubro de 2018 a maio de 2019



Fonte: a autora

A Figura 4 mostra a distribuição temporal da frequência de infecções por ZIKV e CHIKV na população do estudo e a incidência de casos de dengue, Zika e chikungunya notificados pelos sistemas de vigilância epidemiológica, no local e durante o período do estudo (outubro de 2018 a maio de 2019). A frequência de infecção ativa/recente por ZIKV e CHIKV entre as participantes manteve-se relativamente constante ao longo do período, embora tenha havido aumento na incidência de casos notificados, principalmente dengue, a partir de março de 2019 (11^a semana epidemiológica), na população geral da área de estudo segundo o sistema de vigilância epidemiológica.

Em relação ao perfil de marcadores das infectadas, a maioria (64,9%) apresentou infecção ativa detectada pela presença de RNA viral circulante e/ou soroconversão. A maioria das infecções pelo ZIKV foi detectada por ensaios moleculares (89,6%), enquanto quase a totalidade das infecções por CHIKV foram confirmadas por testes sorológicos (95,9%). Dez participantes foram positivas para ZIKV qRT-PCR nas amostras pareadas, entre as quais seis tiveram intervalo de tempo entre as coletas das amostras pareadas superior a 15 dias, indicando persistência de RNA viral no plasma. Entre as grávidas que apresentaram viremia persistente, observou-se que o período de tempo decorrido entre o parto e a coleta da amostra de sangue (2^a amostra das amostras pareadas) variou de 19 a 29 dias (mediana = 25,6 dias), das quais uma delas havia relatado sintomas sugestivos de arbovírus (febre e mialgia) no primeiro trimestre de gestação (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de frequência dos marcadores laboratoriais de infecção de acordo com a definição de caso (ativa ou recente) e análises laboratoriais na população de estudo. IMIP, 2018-2019

Evidência laboratorial	Infecção arboviral				Total (n=130)
	Monoinfecção			Co- infecção	
	ZIKV (n=54)	CHIKV (n=69)	DENV (n=3)		
Definição de caso, n (%)					
Infecção atual ^a	49 (90,7)	30 (43,5)	2 (66,6)	3 (75,0)	84 (64,6)
Infecção recente ^b	5 (9,2)	39 (56,5)	1 (33,3)	1 (25,0)	46 (35,4)
Ensaio laboratoriais, n (%)					
RT-qPCR positivo (primeira amostra)	48 (89,0)	2 (2,9)	-	-	-
IgM vírus- específico positivo (primeira amostra)	5 (9,2)	39 (56,5)	1 (33,3)	-	-
RT-qPCR positivo (primeira amostra) e soroconversão de IgM (amostras pareadas)	1 (1,8)	0 (0,0)	-	-	-
Soroconversão de IgM e/ou IgG (amostras pareadas)	0 (0,0)	28 (40,6)	2 (66,6)	-	-
RT-qPCR positivo ZIKV e CHIKV (primeira amostra)	-	-	-	1 (25,0)	-
RT-qPCR ZIKV positivo e soroconversão de IgM anti- CHIKV	-	-	-	2 (50,0)	-
ZIKV e CHIKV IgM positivo (primeira amostra)	-	-	-	1(25,0)	-

Fonte: a autora

Nota: ^a RT-qPCR positivo na primeira amostra e/ou soroconversão de IgM ou IgG (PRNT); ^b RT-qPCR negativo e IgM positivo na primeira amostra ou em pares.

A Tabela 3 mostra a análise comparativa da distribuição da frequência dos casos suspeitos de arboviroses de acordo com a definição da OMS e os sinais e sintomas clínicos reportados pelas mulheres, de acordo com o tipo de infecção (CHIKV ou ZIKV). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à frequência de sintomas entre as participantes infectadas e não infectadas por arbovírus. Menos de 5% das mulheres infectadas foram classificadas como casos suspeitos com base nas definições de caso da OMS para Zika e chikungunya. Embora a frequência de artralgia tenha sido mais elevada entre participantes com infecção por CHIKV (18,8%) em relação às infectadas por ZIKV (7,4%) e não infectadas (14,9%), as diferenças não foram estatisticamente significantes.

Tabela 3 - Características clínicas das gestantes e tipo de complicação obstétrica, de acordo com o tipo de arbovírus. IMIP, 2018-2019

Características clínicas	Zika (n= 54) n (%)	Chikungunya (n=69) n (%)	Sem infecção (n=650) n (%)	Valor de p ^a
Sinais e sintomas				
Autorreferidos				
Caso suspeito (definição de caso pela OMS) ^b	2 (3,7)	3 (4,3)	32 (4,9)	0,914
Episódios febris agudos	7 (12,9)	8 (11,6)	111 (17,1)	0,503
Rash	3 (5,5)	6 (8,7)	31 (4,8)	0,420
Artralgia	4 (7,4)	13 (18,8)	97 (14,9)	0,285
Febre e/ou rash	10 (18,5)	11 (15,9)	129 (19,8)	0,802
Zika, dengue ou chikungunya na gestação atual	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (0,3)	-

Fonte: a autora

Nota: ^aTeste qui-quadrado (2 graus de liberdade); ^b Definição de caso: caso suspeito de zika OMS, 2016: erupção cutânea e / ou febre e pelo menos um destes sinais ou sintomas: artralgia ou artrite ou conjuntivite. Caso suspeito de chikungunya: tríade de febre, erupção cutânea e manifestações articulares; ^c Quatro gestantes com coinfeção ZIKV e CHIKV e dois com infecção ativa por ZIKV após o parto foram excluídas.

A Tabela 4 apresenta a análise comparativa dos antecedentes e características clínicas maternas de acordo com *status* de infecção e o tipo de infecção arboviral (CHIKV ou ZIKV). Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação ao número de consulta de pré-natal, ingestão de álcool, uso de tabaco ou drogas ilícitas, complicações obstétricas em gestação anterior, exame físico à admissão e dados do parto.

Durante a gestação quase a totalidade das participantes (infectadas e não infectadas por arbovírus) fizeram acompanhamento pré-natal. A maioria das não infectadas (56,7%), infectadas por Zika (51,0%) e chikungunya (54,4%) foram avaliadas em sete ou mais consultas de pré-natal (valor de $p = 0,675$) (dados não tabulados). A frequência de relato de ameaça de aborto na gestação atual foi significativamente maior entre gestantes sem infecção arboviral em relação às infectadas por ZIKV (valor de $p = 0,04$).

Em relação aos dados clínicos à admissão hospitalar, não foram observadas diferenças de acordo com o status de infecção, em relação ao estado geral, ao estado de consciência e a presença de edema. Houve maior frequência de gestantes com idade gestacional pré-termo (IG <37 semanas) à admissão entre as infectadas pelo ZIKV (46,1%) quando comparadas as não infectadas por CHIKV (34,3%) ou sem infecção (35,3%), embora sem diferença estatisticamente significativa (valor de $p =$

0,13). Apenas três gestantes foram diagnosticadas com icterícia e nenhuma delas apresentava infecção recente ou ativa por arbovírus (dados não tabulados).

Não houve associação estatística entre história de complicação obstétrica em gestações anteriores e infecção arboviral. Entretanto, a ocorrência de síndrome hipertensiva na gestação atual foi maior entre as gestantes que tiveram esse mesmo diagnóstico na gestação anterior (23,6%) quando comparada aquelas que não tinham tido complicações hipertensivas (9,85%) (valor de $p \leq 0,001$) (dados não tabulados).

Não houve diferença estatística da frequência de parto cesareana entre as gestantes infectadas por arbovírus em relação as não infectadas (55,8% vs 54,3%) (valor de $p = 0,765$).

Tabela 4 - Características clínicas maternas de acordo com o *status* de infecção arboviral e tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV). IMIP, 2018-2019

Características clínicas maternas	Não infectadas (n=650)	ZIKV (n=52)	Valor de p ^{a,d}	CHIKV (n=69)	Valor de p ^{b,d}	Infecção arboviral total (n=128)	Valor de p ^{c,d}
Complicação obstétrica em gestação anterior	180 (45,0)	17 (54,8)	0,350	21 (48,8)	0,633	40 (50,0)	0,461
Síndrome hipertensiva ^e , n(%)	118 (29,5)	12 (38,7)	0,311	15 (34,8)	0,486	29 (36,2)	0,234
<u>Durante a gestação, n (%)</u>							
Realizou acompanhamento de consulta pré-natal	630 (96,2)	51 (98,1)	1,000	68 (98,5)	0,711	126 (98,4)	0,558
Ingestão de bebida alcoólica	109 (16,9)	6 (11,5)	0,436	16 (23,2)	0,185	23 (18,0)	0,797
Uso de tabaco	54 (8,3)	2 (3,8)	0,421	5 (7,3)	1,000	7 (5,5)	0,367
Uso de droga ilícita	11 (1,7)	1 (1,9)	0,606	2 (2,9)	0,360	3 (2,3)	0,713
Ameaça de aborto	202 (31,1)	9 (17,3)	0,041	22 (31,9)	0,892	34 (26,5)	0,344
Sangramento vaginal	132 (20,3)	7 (13,7)	0,361	18 (26,1)	0,276	26 (20,5)	1,000
Infecção urinária	215 (33,4)	18 (34,6)	0,879	25 (36,7)	0,591	45 (35,4)	0,682
Exame físico à admissão hospitalar, n (%)							
Idade gestacional < 37 semanas	278 (35,4)	24 (46,1)	0,134	23 (34,3)	0,894	49 (39,2)	0,417
Hipertensão arterial sistólica ou diastólica	392 (60,4)	34 (65,4)	0,556	40 (58,0)	0,700	78 (60,1)	0,922
Dados do parto, n (%)							
Pariu durante a internação	601 (92,6)	48 (92,3)	1,000	65 (94,2)	0,809	118 (92,2)	0,856
Tipo de parto			0,767		0,896		0,765
Vaginal	283 (45,5)	21 (42,8)		29 (44,6)		53 (44,1)	
Cesárea	336 (54,3)	28 (57,1)		36 (55,4)		67 (55,8)	

Fonte: a autora

Nota: Infecção por ZIKV e não infectadas; ^b Infecção por CHIKV e não infectadas; ^c Infectadas por ZIKV, CHIKV e DENV e não infectadas; ^d Teste exato de Fisher. ^e Hipertensão arterial, eclâmpsia e pré-eclâmpsia.

Tabela 5 - Características clínicas maternas de acordo com o *status* de infecção arboviral e o tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019

Características clínicas maternas	Não infectadas (n=650)	ZIKV (n=52)	Valor de p ^{a,d}	CHIKV (n=69)	Valor de p ^{b,d}	Infecção arboviral total (n=128)	Valor de p ^{c,d}
Hemorragia (antes ou após o parto)	36 (5,5)	0 (0,0)	0,101	5 (7,3)	0,582	5 (3,9)	0,664
Tempo de internação hospitalar em dias, média (\pm DP)	5,27 \pm 3,7	6,13 \pm 5,1	0,236	5,11 \pm 2,7	0,654	5,48 \pm 3,82	0,572
Internação em UTI	35 (5,4)	1 (1,9)	0,509	6 (8,7)	0,272	7 (5,5)	1,000
Manejo clínico, n (%)							
Interrupção da gravidez	184 (28,4)	20 (38,4)	0,152	16 (23,2)	0,400	39 (30,5)	0,669
Antibioticoterapia	166 (25,6)	14 (26,9)	0,869	15 (21,7)	0,561	32 (25,0)	1,000
Corticoterapia	161 (24,8)	21 (40,4)	0,020	13 (18,8)	0,304	34 (26,5)	0,655
Infusão de líquidos (sangue, plaquetas, ringer lactato, soro ou cristalóides)	43 (10,5)	3 (11,5)	0,748	2 (4,4)	0,292	5 (6,6)	0,403
Administração de sulfato de magnésio	241 (84,8)	26 (89,6)	0,782	24 (92,3)	0,395	52(91,2)	0,296
Tipo de complicação obstétrica^e							
Síndrome hipertensiva na gravidez ^f	432 (66,4)	33 (63,4)	0,650	44 (63,7)	0,689	82 (64,1)	0,611
Diabetes gestacional	144 (22,1)	13 (25,0)	0,607	13 (18,8)	0,646	27 (21,1)	0,907
Trabalho de parto ou parto prematuro	178 (27,4)	20 (38,4)	0,108	21 (30,4)	0,547	43 (33,6)	0,164
Síndrome HELLP (completa ou incompleta)	28 (4,3)	3 (5,7)	0,494	4 (5,8)	0,537	7 (5,5)	0,493
Outras ^g	90 (13,8)	6 (11,5)	0,834	9 (13,1)	1,000	15 (11,7)	0,574

Fonte: a autora

Nota: ^a Infecção por ZIKV e não infectadas; ^b Infecção por CHIKV e não infectadas; ^cInfectadas por ZIKV, CHIKV e DENV e não infectadas; ^d Teste exato de Fisher. ^eCada participante pode ter mais de um diagnóstico final. ^fHipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia; ^gSangramento obstétrico, oligodrânio, corioamnionite, descolamento da placenta e amniorrexe prematura.

A Tabela 5 apresenta a síntese dos principais dados clínicos maternos durante a internação. Nenhuma das mulheres infectadas pelos ZIKV apresentou hemorragia; e embora a frequência dessa condição clínica fosse maior entre os casos de CHIKV (7,3%) em relação as não infectadas (5,5%), a diferença não foi estatisticamente significativa (valor de $p=0,58$). A ocorrência de indicação de interrupção da gravidez pelos médicos assistentes foi maior entre os casos de ZIKV (38,4%) em relação ao caso de CHIKV (23,2%) e não infectadas (28,4%), porém sem diferença estatística. A corticoterapia foi prescrita em cerca de 40% das gestantes infectadas por ZIKV, tendo este percentual sido o dobro do observado nos casos de CHIKV (18,8%) e em relação as não infectadas (24,8%) (valor de $p=0,02$). Apenas uma gestante infectada por CHIKV necessitou de alimentação enteral (dados não tabulados). O uso de sulfato de magnésio ou outros fluidos durante a internação hospitalar não diferiu entre as gestantes infectadas ou sem infecção arboviral.

Em relação às complicações obstétricas com diagnóstico confirmado, de acordo com os critérios estabelecidos nos consensos internacionais, a maioria das gestantes apresentava síndrome hipertensiva da gestação (66,1%), seguido por trabalho de parto e/ou parto prematuro (28,3%) e diabetes gestacional (22,0%). Não houve diferença estatística entre o tipo de complicação obstétrica e a presença de infecção arboviral.

Em relação aos exames hematológicos, de enzimas hepáticas e bilirrubina (Tabelas 6 e 7), foram consideradas as medidas de até três exames laboratoriais realizados durante a internação hospitalar. Para os demais dados (DHL, ácido úrico, uréia, creatinina e proteinúria) foi considerado o primeiro exame laboratorial realizado após a ocorrência da complicação obstétrica.

Tabela 6 - Características dos testes hematológicos e bioquímicos maternos de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019

Características clínicas maternas	Não infectadas (n=574)	ZIKV (n=45)	Valor de p ^{a,d}	CHIKV (n=61)	Valor de p ^{b,d}	Infecção arboviral total (n=111)	Valor de p ^{c,d}
Eritrograma							
Hematócrito (%)			0,634		0,806		0,651
< 27,9	82 (14,3)	4 (8,9)		9 (14,7)		13 (11,7)	
28 a 40 (normal)	386 (67,2)	32 (71,1)		43 (70,5)		80 (72,1)	
> 40	106 (18,5)	9 (20,0)		9 (14,7)		18 (16,2)	
Hemoglobina (g/dL)			0,253		0,249		0,070
<9,5	123 (21,4)	06 (13,3)		09 (14,7)		15 (13,5)	
9,5-15, 0 (normal)	451 (78,6)	39 (86,7)		52 (85,2)		96 (86,5)	
Plaquetas (K/uL)			0,379		0,850		0,461
146000 a 429000 (normal)	483 (84,9)	41 (91,1)		53 (86,9)		98 (88,3)	
< 146000	86 (15,1)	4 (8,9)		8 (13,1)		13 (11,7)	
Leucograma							
Leucócito (U/L)			1,000		0,335		0,573
5900 a 16900 (normal)	513 (91,9)	42 (93,3)		54 (88,5)		100 (90,1)	
> 16900	45 (8,1)	3 (6,7)		7 (11,5)		11 (9,9)	
Linfócito (U/L)			0,780				0,644
< 1000	167 (29,3)	11 (24,2)		11 (18,0)		23 (20,7)	
1000 a 3600 (normal)	378 (66,3)	32 (71,1)		49 (80,3)		85 (76,6)	
> 3600	25 (4,4)	2 (4,4)		1 (1,6)		3 (2,7)	
Perfil Metabólico							
Uréia (mg/dL)			0,817		0,029		0,066
3,0 a 11,0 (normal)	87 (18,1)	5 (14,7)		3 (6,0)		9 (10,1)	
> 11,0	392 (81,8)	29 (85,3)		47 (94,0)		80 (89,9)	
Creatinina (mg/dL)			0,419		0,176		0,170
0,4 a 0,9 (normal)	443 (98,6)	35 (97,2)		46 (95,8)		85 (96,6)	
> 0,9	6 (1,3)	1 (2,8)		2 (4,2)		3 (3,4)	
Ácido Úrico (mg/dL)			<0,001		0,284		0,005
3,1 a 6,3 (normal)	371 (85,7)	19 (59,4)		38 (79,2)		60 (72,3)	
> 6,3	62 (14,3)	13 (40,6)		10 (20,8)		23 (27,7)	

Fonte: a autora

Nota: ^a Infecção por ZIKV e não infectadas; ^b Infecção por CHIKV e não infectadas; ^c Infectadas por ZIKV, CHIKV e DENV e não infectadas; ^d Teste exato de Fisher.

Tabela 7 - Características laboratoriais maternas de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população do estudo. IMIP, 2018-2019

Testes laboratoriais	Não infectadas (n=574)	ZIKV (n=40)	Valor de p ^{a,d}	CHIKV (n=54)	Valor de p ^{b,d}	Infecção arboviral total (n=101)	Valor de p ^{c,d}
Enzimas Hepáticas							
TGO (U/L)			0,669		0,454		0,202
4 a 32 (normal)	404 (82,4)	32 (80,0)		42 (77,8)		76 (76,8)	
> 32	86 (17,5)	8 (20,0)		12 (22,2)		23 (23,2)	
TGP (U/L)			0,216		0,200		0,025
2 a 25 (normal)	423 (87,2)	31 (79,5)		42 (80,7)		75 (78,1)	
> 25	62 (12,8)	8 (20,5)		10 (19,2)		21 (21,9)	
Bilirrubina total (mg/dL)			1,000		1,000		1,000
0,10 a 1,10 (normal)	460 (93,7)	38 (95,0)		51 (94,4)		93 (93,4)	
>1,10	31 (6,3)	2 (5,0)		3 (5,5)		6 (6,1)	
Bilirrubina Direta (mg/dL)			1,000		0,489		0,591
0,00 a 0,10 (normal)	20 (4,1)	1 (2,5)		3 (5,6)		5 (5,0)	
> 0,10	471 (95,9)	39 (97,5)		51 (94,4)		94 (94,9)	
Bilirrubina Indireta (mg/dL)			0,786		0,811		1,000
0,10 a 0,50 (normal)	430 (89,2)	36 (92,3)		44 (88,0)		84 (89,4)	
> 0,50	52 (10,8)	3 (7,7)		6 (12,0)		10 (10,6)	
DHL (U/L)			1,000		0,054		0,172
82 a 524 (normal)	421 (97,2)	33 (97,1)		41 (91,1)		79 (94,1)	
> 524	12 (2,8)	1 (2,9)		4 (8,9)		5 (5,9)	
Relação proteína/creatinina na urina (mg/dL)			0,006		0,482		0,024
< 0,29 (normal)	193 (52,6)	7 (25,0)		16 (45,7)		25 (37,3)	
> 0,30	174 (47,4)	21 (75,0)		19 (54,3)		42 (62,7)	

Fonte: a autora

Nota:^a Infecção por ZIKV e não infectadas; ^b Infecção por CHIKV e não infectadas; ^c Infecções por ZIKV, CHIKV e DENV e não infectadas; ^d Teste exato de Fisher.

A hemoglobina apresentou maior frequência de alteração entre as não infectadas quando comparadas às infectadas por arbovírus com valor de *p* *boderline* (valor de *p* =0,070). Os demais elementos celulares do hemograma, inclusive as plaquetas não apresentaram níveis diferentes dos observados quanto à presença (específica ou total) de infecção arboviral.

Em relação ao perfil dos testes bioquímicos das gestantes, a frequência de níveis anormais (elevados) de uréia (94% vs 81,8%) foram maiores entre as infectadas por CHIKV quando comparadas aquelas sem infecção (94% vs 81,8%), respectivamente (valor de $p = 0,029$). Níveis alterados de ácido úrico foi o dobro do observado entre as infectadas por ZIKV em relação às não infectadas (40,6% vs 14,3%) (valor de $p < 0,001$). O percentual de mulheres que apresentaram valores elevados de transaminase pirúvica (TGP) (21,9% vs 12,8%) e da relação proteína/creatinina na urina (62,7% vs 47,4%) foram igualmente maior entre as infectadas e não infectadas (valor de $p \leq 0,05$), respectivamente. Também foram observados valores mais elevados de lactato desidrogenase (DHL) entre as infectadas por CHIKV *versus* aquelas sem infecção (8,9% vs 2,8%), embora com valores de p “borderline” (valor de $p = 0,054$).

A tabela 8 apresenta as características e desfechos neonatais de acordo com status de infecção materna. A presença de febre (8,1% vs 3,1%) e icterícia (21,7% vs 12,9%) foi mais frequente entre os neonatos de mães infectadas pelo ZIKV quando comparados aos filhos de mães não infectadas, respectivamente, embora com um valor de p *boderline* (0,07% e 0,08%). Observou-se que a frequência de sepse foi maior nos neonatos de mães infectadas quando comparados aos neonatos de mães sem infecção (valor de $p = 0,03$), especialmente os filhos de mães infectadas por CHIKV ativa (valor de $p = 0,05$) (dados não tabulados). Embora a frequência de prematuridade tenha sido maior no grupo de filhos de mães infectadas (36,4%) do que entre os filhos de mães não infectadas (28,6%), não houve diferença estatisticamente significativa.

Tabela 8 - Características e desfechos neonatais de acordo com a presença ou ausência de infecção arboviral e por tipo de infecção (ZIKV ou CHIKV) da população de estudo. IMIP, 2018-2019

Características neonatais	Não infectadas (n=650)	ZIKV (n=51)	Valor de p ^{a,e}	CHIKV (n=70)	Valor de p ^{b,e}	Infecção arboviral total (n=129) ^c	Valor de p ^{d,e}
Manifestação durante a internação							
Febre	19 (3,1)	4 (8,1)	0,076	3 (4,3)	0,470	7 (5,6)	0,174
Icterícia	84 (12,9)	11 (21,7)	0,088	9 (12,8)	1,000	20 (15,5)	0,478
Afecção neonatal							
Sepse	54 (8,3)	8 (15,7)	0,118	11 (15,7)	0,049	19 (14,7)	0,031
Síndrome do desconforto respiratório	61 (9,4)	7 (13,7)	0,324	7 (10,0)	0,831	15 (11,3)	0,420
Prematuridade	186 (28,6)	19 (37,2)	0,204	24 (34,3)	0,336	47 (36,4)	0,092
Retardo do Crescimento Intrauterino (RCIU)	67 (10,3)	7 (13,7)	0,476	10 (14,3)	0,310	18 (13,9)	0,220
Microcefalia	15 (2,3)	1 (1,9)	1,000	1 (1,4)	1,000	2 (1,52)	0,752
Evolução clínica							
Com complicação neonatal	305 (47,1)	29 (56,8)	0,193	37(52,8)	0,380	71 (55,0)	0,123
Internação em UTI	56 (8,8)	6 (12,2)	0,435	7 (10,1)	0,659	13 (10,4)	0,612
Tempo de internação em UTI (média ±DP)	17,5 ± 20,5	10,8 ± 10,8	0,209	14,7 ± 14,2	0,616	12,9 ± 12,4	0,301
Desfecho neonatal							
Óbito	19 (2,9)	3 (5,8)	0,213	1 (1,4)	0,711	5 (3,8)	0,577

Fonte: a autora

Nota: ^a Infecção por ZIKV e não infectadas; ^b Infecção por CHIKV e não infectadas; ^c Infecções únicas por ZIKV, CHIKV e DENV e 5 dupla infecções (ZIKV+CHIKV); ^d Infecção total e não infectadas; ^e Teste exato de Fisher.

7 DISCUSSÃO

Este estudo investigou a frequência de infecções recentes ou ativas por arbovírus em mulheres com complicações obstétricas, dois anos após a introdução e ocorrência das epidemias de Zika e chikungunya, em uma área considerada o epicentro da epidemia de Zika e da síndrome da Zika congênita no Brasil (ALBUQUERQUE *et al.*, 2018; COSTA *et al.*, 2020). Os resultados mostraram elevada frequência de marcadores laboratoriais de infecção por arbovírus na população estudada, principalmente chikungunya e Zika, evidenciando a elevada exposição desta população na região, mesmo em período interepidêmico. Importante ressaltar que mais de 90% dos casos eram assintomáticos com base nos critérios de definição de caso de infecção arboviral pela OMS e que o diagnóstico foi firmado somente após exaustiva investigação laboratorial por diferentes métodos diagnósticos.

Cerca de 10% das mulheres apresentavam marcador laboratorial de infecção recente (IgM detectável na primeira amostra) ou ativa (soroconversão de IgM nas amostras pareadas ou RT-PCR) para CHIKV, enquanto 7,4% apresentou marcador de infecção pelo ZIKV, a maioria detectada por ensaios moleculares (RT-PCR), evidenciando a presença de infecção ativa no momento da internação. A incidência de infecção pelo ZIKV (7,4%) observada em nosso estudo foi semelhante à observada na coorte de gestantes com gestação de alto risco na cidade de Jundiaí, no estado de São Paulo, durante o pico da epidemia de Zika (SANCHEZ *et al.*, 2020).

Chamou a atenção a baixa ocorrência de infecção aguda/recente pelo DENV entre as participantes do estudo, em contra-partida, foi observada uma alta prevalência de imunidade anti-DENV na nossa população (93,1%), também evidenciada em outros estudos realizados na mesma área (CASTANHA *et al.*, 2019; XIMENES *et al.*, 2019). Esta prevalência de anticorpos anti-DENV na população foi superior a encontrada em outros estudos de soroprevalência de DENV em gestantes, no âmbito nacional (EXPEDITO *et al.*, 2020) e internacional, como no Sudão (43%) (ELDUMA *et al.*, 2020) e Índia (30,4%) (NUJUN *et al.*, 2019).

A frequência de infecção por arbovírus entre gestantes, principalmente CHIKV e ZIKV, manteve-se constante durante todo o período do estudo, confirmando a co-circulação dos três vírus na região e alertando para o potencial risco à saúde das gestantes e seus bebês. Esse resultado está de acordo com o reportado no SINAN, que evidenciou a co-circulação local dos três arbovírus dois anos após a tripla

epidemia (dengue, Zika e chikungunya), em 2015 e 2016 (BRASIL 2018, 2019). No entanto, ao contrário do que foi observado em nosso estudo, maiores incidências de dengue foram reportadas pelo sistema de vigilância (SINAN) quando comparadas às incidências de chikungunya e principalmente de Zika, cujos níveis de incidência foram muito baixos. A menor incidência de casos notificados de Zika e chikungunya, a maioria confirmada de acordo com critérios clínicos e epidemiológicos, sugere uma possível subnotificação de casos de Zika e chikungunya devido à dificuldade de diferenciar essas infecções em áreas de co-circulação de diferentes vírus apenas com base nestes critérios. Esses dados reforçam as evidências das limitações do uso do sistema de vigilância epidemiológica como base para investigação e decisão clínica diante de eventos potencialmente atribuídos às infecções por arbovírus em gestantes ou recém-nascidos. Este alerta se aplica a países endêmicos e não endêmicos, conforme relatado na literatura (BAUTISTA; HERRERA, 2018; PILTCH-LOEB *et al.*, 2018).

Em nosso estudo, cerca de 90% dos casos de Zika foram confirmados pela detecção de RNA viral. Além disso, entre os dez casos de ZIKV com resultados de qRT-PCR positivos em amostras pareadas, seis apresentavam persistência de RNA viral no plasma, com média de tempo de detecção de 25 dias. A persistência do RNA viral encontrada em nossa população de estudo está de acordo com os resultados de estudos anteriores que identificaram viremia prolongada de RNA do ZIKV em fluidos corporais de indivíduos sintomáticos e assintomáticos, incluindo mulheres grávidas (LOZIER *et al.*, 2018; MANSUY *et al.*, 2017). Estudo relatou um tempo médio de detecção do RNA do ZIKV de 10 e 14 dias, em amostras de plasma ou soro de pacientes assintomáticos e sintomáticos infectados pelo ZIKV, respectivamente (PAZ-BAILEY *et al.*, 2018). Vale ressaltar que relatos de casos e estudos prospectivos mostraram períodos mais longos de persistência de viremia do ZIKV em amostras de mulheres grávidas em relação aos reportados na população geral (DRIGGERS *et al.*, 2016; FONTAINE *et al.*, 2018; LOZIER *et al.*, 2018; MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016a). Um estudo de coorte prospectivo conduzido em Porto Rico reportou uma mediana do tempo de detecção do RNA do ZIKV no soro aproximadamente três vezes superior nas mulheres grávidas em relação as não grávidas (LOZIER *et al.*, 2018).

A persistência do RNA do ZIKV em gestantes tem sido explicada pela replicação e manutenção do ZIKV nos trofoblastos placentários e no feto. O feto, por sua vez, podendo atuar como reservatório viral levando à transferência do vírus

novamente à circulação materna (BHATNAGAR *et al.*, 2017). Outros fatores, como mudanças na resposta imune que ocorrem nos distintos estágios da gestação também foram sugeridas como a possível razão pela persistência da viremia durante a gravidez (KOURTIS *et al.*, 2014; MOR *et al.*, 2017). No entanto, os mecanismos relacionados ao maior período de detecção RNA do ZIKV em mulheres grávidas ainda permanecem desconhecidos, sendo necessários mais estudos para melhor compreensão deste evento.

Ao contrário do observado nas infecções por ZIKV, quase todos os casos de CHIKV foram confirmados por soroconversão de IgM e/ou IgG, tendo apenas três casos sido confirmados pelos testes moleculares (RT-PCR). Esse resultado corrobora com o que foi observado por Bozza *et al.* (2019), que analisou a cinética dos marcadores moleculares e sorológicos de ZIKV e CHIKV em uma coorte de adultos infectados por arbovírus e demonstraram que, embora as cargas virais de CHIKV fossem inicialmente mais elevadas do que aquelas observadas nas infecções por ZIKV, estas declinaram acentuadamente, além de que os pacientes infectados pelo CHIKV mostraram 100% de soroconversão de IgM.

Outra característica do perfil de anticorpos anti-CHIKV é a duração prolongada da detecção de IgM anti-CHIKV por até 18 meses após a infecção (NATRAJAN *et al.*, 2019). No entanto, esse evento representa apenas uma fração pequena de pacientes infectados com CHIKV (<8%) (CHUA *et al.*, 2017). Assim, torna-se razoável especular que as diferenças no perfil sorológico e molecular das infecções por CHIKV e ZIKV observadas na nossa população de estudo podem estar relacionadas a padrões distintos de persistência do RNA viral, com maior persistência do RNA do ZIKV entre as mulheres grávidas, bem como às diferenças na cinética de IgM entre esses vírus. Por fim, os resultados do nosso estudo reforçam a extrema dificuldade em se estabelecer o diagnóstico definitivo de infecção pelo ZIKV mesmo em mulheres sintomáticas, conforme demonstrado em um estudo realizado na mesma região (XIMENES *et al.*, 2019).

Casos de coinfeção foram raros (0,5%) e ocorreram apenas entre ZIKV e CHIKV. Mesmo em coortes realizadas em áreas endêmicas e com grandes populações, são baixos os percentuais de coinfeção (BALL *et al.*, 2019; BRASIL *et al.*, 2016). Revisão sistemática que levantou publicações, dos últimos cinco anos, sobre coinfeção do ZIKV em dez países, concluiu que a maioria dos casos foi descrita em relatos ou série de casos, sendo a maioria dos relatos de caso sido relacionadas

às coinfeções de ZIKV e CHIKV (54%) (LOBKOWICZ *et al.*, 2020).

Em nosso estudo, menos de 5% das gestantes infectadas com Zika ou chikungunya foram classificadas como casos suspeitos de arboviroses com base na definição da Organização Mundial de Saúde (2016, 2008) e cerca de 80% não relataram sintomas clínicos de arbovírus durante a gravidez. Sintomas clínicos comumente associados a doenças por arbovírus, como febre ou erupção cutânea, foram relatados por 18,5% e 15,9% das gestantes infectadas por ZIKV e CHIKV, respectivamente, frequência semelhante àquela encontrada em estudos recentes na população de gestantes (FLAMAND *et al.*, 2017; SANCHEZ *et al.*, 2020). Não houve diferenças na frequência dos sintomas relatados nas gestantes infectadas em comparação as não infectadas, sugerindo que a maioria dos casos não seriam detectados pelos sistemas de vigilância e serviços de saúde. Resultados semelhantes foram observados em estudos prospectivos, que estimaram a infecção pelo ZIKV em gestantes na Guiana Francesa (FLAMAND *et al.*, 2017) e no Brasil (SANCHEZ *et al.*, 2020) e que igualmente observaram a baixa sensibilidade dos indicadores clínicos no diagnóstico de complicações obstétricas relacionadas com arbovírus em áreas endêmicas.

Em relação ao perfil das complicações obstétricas entre as mulheres, destacamos que as participantes foram recrutadas em uma maternidade de alto risco, onde são admitidos um elevado número de casos de síndromes hipertensivas da gravidez e diabetes gestacional. Importante destacar que a maior parte das manifestações clínicas investigadas e que a frequência do tipo de complicação não diferiu entre gestantes com infecção ativa/recente de ZIKV ou CHIKV e aquelas não infectadas. Nossos achados estão de acordo com os resultados de outros estudos prospectivos conduzidos em coorte de mulheres com quadros suspeitos de Zika em gestantes na cidade do Rio de Janeiro (BRASIL *et al.*, 2016) e em Jundiaí, São Paulo (SANCHEZ *et al.*, 2020).

A frequência de gestantes com diagnóstico de síndrome hipertensiva foi maior entre aquelas com histórico de hipertensão em gestação anterior, e a ocorrência deste evento não esteve associada à infecção arboviral, na população do estudo. Esses resultados também foram observados por Basurko *et al.* (2018), que ressaltaram a importância de se obter informações sobre os antecedentes obstétricos visando o controle do possível efeito desses fatores de confusão nas análises dos desfechos da infecção arboviral durante a gravidez, considerando que complicações em gestações

anteriores podem influenciar na ocorrência de complicações obstétricas na gravidez atual (TAGORE; YIM; KWEK, 2007).

O relato de ameaça de aborto, ou seja, presença de sangramento antes da 20ª semana gestacional foi menor entre as participantes infectadas em relação às não infectadas por ZIKV. Possivelmente, essa diferença não é explicada pela presença ou ausência da infecção arboviral, visto que quase a totalidade dos casos de Zika foi de infecções ativas, ou seja, que ocorreram no último trimestre da gravidez (BASURKO *et al.*, 2018). Nesses casos, devem ser considerados também outros fatores agravantes a ocorrência de ameaça de aborto, como tabagismo e ingestão de bebida alcoólica (FEITOZA *et al.*, 2017), em ambos os casos, foram mais prevalentes entre as gestantes sem infecção arboviral, embora sem diferença estatística.

Em relação ao manejo clínico dos casos, observou-se que a indicação de uso de corticoides foi maior entre as participantes infectadas pelo ZIKV em relação às não infectadas. A corticoterapia na gestação tardia tem sido utilizada nos casos de trabalho de parto prematuro com a intenção de promover a maturação pulmonar fetal (BUTILHEIRO *et al.*, 2020). Desta forma, essa maior frequência de uso de corticoide pode estar relacionada à maior frequência de parto prematuro observada nas mulheres infectadas pelo ZIKV em relação às não infectadas (38,4% versus 27,4%), embora sem diferença estatística. Portanto, esses resultados reforçam as evidências do papel da infecção materna pelo ZIKV na ocorrência deste evento, observadas na literatura nacional (ARAUJO *et al.*, 2018; BRASIL *et al.*, 2016; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016; SANCHEZ *et al.*, 2020) e internacional (ADHIKARI *et al.*, 2017; NAIOMI *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018). Ao mesmo tempo, chama a atenção para a necessidade de rastreamento de infecção pelo ZIKV em mulheres com trabalho de parto prematuro ou parto prematuro.

Não foram observadas diferenças nas alterações hematológicas entre gestantes com ou sem infecções por ZIKV. Contrariamente ao observado entre as infecções pelo DENV que está amplamente descrito sua relação com plaquetopenia (ADAM *et al.*, 2010; AGRAWAL *et al.*, 2014; BASURKO *et al.*, 2018; BRAR *et al.*, 2021; MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018; SHARMA *et al.*, 2016). O perfil hematológico de gestantes com infecção pelo ZIKV, embora seja igualmente um flavivírus como o DENV, também não diferiu entre as não infectadas no estudo de Andrade *et al.* (2021) e teve uma rara ocorrência (1,3%) no estudo de Bandeira *et al.* (2020), em que descreveram os marcadores laboratoriais de cerca de 80 gestantes com infecção pelo

ZIKV. Também deve ser considerada as características da população do estudo, que por se tratar de gestantes com complicações obstétricas essas alterações hematológicas podem estar presentes em ambos os grupos (infectadas e sem infecção), sugerindo a pouca utilidade deste perfil hematológico como indicador de infecção arboviral nesta população.

Houve maior frequência de níveis alterados (elevados) de desidrogenase láctica (DHL) entre as gestantes infectadas por CHIKV quando comparadas àquelas sem infecção. O DHL é um indicador de anemia hemolítica ou dano de tecidos e órgãos (WU *et al.*, 2017). A elevação dos valores desse marcador tem sido descrita em casos de infecções arbovirais pelo CHIKV (CARVAJAL *et al.*, 2017), ZIKV (WU *et al.*, 2017) e DENV (MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018) devido ao potencial efeito dos arbovírus na ocorrência de lesões em órgãos. Nas gestantes, embora tem sido utilizado como um dos critério para diagnóstico de síndrome *HELLP* (SIBAI, 2004), ainda não é incluída como critério para investigação de arbovírus na gestação.

Valores mais elevados de TGP foram observados entre as gestantes com infecção arboviral, o que reforça o dano hepático causado pelo vírus. O aumento dos níveis de TGP têm sido considerados biomarcadores de infecção grave nos casos de dengue (MACHAIN-WILLIAMS *et al.*, 2018) e de chikungunya sintomática nas gestantes (NATRAJAN *et al.*, 2019), bem como na população geral infectada por arbovírus (BORGHERINI *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2016).

Destaca-se também que embora a elevação de DHL e enzimas hepáticas tenham sido maior entre as gestantes com infecções arbovirais, não observamos diferenças entre a frequência do diagnóstico de Síndrome *HELLP* entre os grupos de gestantes com e sem infecção arboviral, possivelmente devido ao baixo número amostral de participantes. Esses resultados alertam para a necessidade de realização de outros estudos para a identificação de preditores clínicos que sejam capazes de diferenciar infecção por arbovírus e *HELLP* em áreas endêmicas de arbovirose. Esse conhecimento é fundamental para o diagnóstico precoce e o manejo adequado dos casos de arbovirose, evitando-se, por exemplo, a interrupção da gestação, uma das condutas recomendadas na *HELLP* (ZAPATA DIAZ *et al.*, 2020).

Os valores de uréia foram mais alterados entre as gestantes infectadas por CHIKV em relação àquelas sem infecção arboviral. Igualmente, os valores de proteinúria e ácido úrico foram maiores nos casos de infecção arboviral. Esse aumento nas concentrações de uréia, proteinúria e ácido úrico pode estar relacionado a

disfunção de órgão alvo, diante da possibilidade de lesão renal aguda que causa redução na taxa de filtração glomerular em casos de infecção por arbovírus como a chikungunya, a dengue (ESCOBAR *et al.*, 2017; PIRES; SILVA, 2020) e em outras infecções por flavivírus, como a febre amarela (MARINHO *et al.*, 2017). A etiologia da lesão renal aguda secundária à infecção arboviral é atribuída a vários fatores, entre eles, o aumento do extravasamento capilar, com conseqüente redução do volume intravascular, levando à necrose tubular aguda (PADMALAL *et al.*, 2018). Outro fator relacionado à alteração da função renal consiste na lesão dos tecidos renais devido a replicação do vírus (GUZMÁN *et al.*, 1999; PRATA-BARBOSA *et al.*, 2018).

Segundo Machain-williams *et al.* (2018), valores elevados de uréia tem mais chance de ocorrer em gestantes com quadros mais graves de infecção arboviral, uma vez que identificaram maiores valores dessa substância em gestantes infectadas pelo DENV com sinais de alarme quando comparadas às infectadas pelo vírus sem sinais de alarme. A elevação da proteinúria em casos de infecção por DENV já foi descrita (PADMALAL *et al.*, 2018) e também observada com maior frequência em casos mais graves da infecção por DENV (VASANWALA *et al.*, 2014). Por sua vez, a elevação de ácido úrico em gestantes com síndromes hipertensivas tem sido considerado um preditor de mal prognóstico na gestação, uma vez que aumenta o risco de desfecho materno e neonatal adverso (HAWKINS *et al.*, 2012). Entretanto, estudos que investigam alterações laboratoriais em gestantes com infecção por arbovírus não incluem o rastreio de ácido úrico (ANDRADE *et al.*, 2021; BANDEIRA *et al.*, 2020; CARVAJAL *et al.*, 2017; CHARLIER *et al.*, 2017; ESCOBAR *et al.*, 2017; MERCADO *et al.*, 2016; NATRAJAN; ROJAS; WAGGONER, 2019; PANWAR *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2018; VILLAMIL-GÓMEZ *et al.*, 2016; VOUGA *et al.*, 2019). Nesse sentido, é importante que estudos incluam em sua investigação o perfil metabólico de gestantes com infecção arboviral, além de hemograma e leucograma, para melhor comparabilidade dos dados e avanços científicos sobre o tema.

Considerando as alterações nas enzimas hepáticas e disfunção renal diante da ocorrência de proteinúria, nosso estudo alerta que gestantes com distúrbios hipertensivos e infecção arboviral podem receber um diagnóstico equivocado de pré-eclâmpsia e serem manejadas incorretamente, incluindo a possibilidade de interrupção imediata da gravidez, com graves repercussões à saúde materna e neonatal (COELHO; KUROBA, 2018; NORONHA *et al.*, 2010). Nossos resultados reforçam a necessidade de utilizar a confirmação laboratorial para diferenciar

infecções arbovirais de condições como pré-eclâmpsia em áreas endêmicas.

A maior ocorrência de febre e sepse entre os neonatos de mães com infecção arboviral está de acordo com o observado na literatura (CORRÊA *et al.*, 2019; GÉRARDIN *et al.*, 2008; SHEN *et al.*, 2021). Em uma revisão sistemática que avaliou mais de 40 artigos sobre neonatos infectados congenitamente por CHIKV, foi possível observar que 36 destes reportaram a presença de sepse (FERREIRA *et al.*, 2021). Chama atenção que apesar da presença de sepse ter sido maior entre os casos de CHIKV, a ocorrência de febre não diferiu entre neonatos de mães infectadas por esse arbovírus. O diagnóstico de sepse é complexo e nem sempre vem associado à hipertermia, podendo existir, de maneira oposta, quadros de hipotermia e outras manifestações associadas (VERGNANO *et al.*, 2016). Este resultado reflete a gravidade dos efeitos da infecção por CHIKV em neonatos e evidencia a dificuldade de diferenciação clínica de quadros de sepse de etiologia bacteriana dos quadros decorrentes de infecções arbovirais (CHARLIER *et al.*, 2017). Uma repercussão desta situação está relacionada a não inclusão destes neonatos nos protocolos de investigação, sendo conseqüentemente subnotificados e manejados incorretamente (CARROLL *et al.*, 2007).

Casos de prematuridade e icterícia neonatal foram frequentemente evidenciados entre os filhos de mães infectadas pelos arbovírus. Porém, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quando comparados aos filhos de mães sem infecção, possivelmente devido ao tamanho amostral. Esse efeito de indução de contrações uterinas prematuras relacionado à infecção arboviral está alinhado com o observado em outros estudos (ESCOBAR *et al.*, 2017; NUJUM *et al.*, 2019; ORTIZ-MESINA *et al.*, 2019) e apresentou diferença estatística semelhante (valor de $p = 0,07$) ao estudo que também investigou filhos de gestantes infectadas com complicações obstétricas (SANCHEZ *et al.*, 2020). A icterícia que também foi observada nos casos de infecção por ZIKV (CHIBUEZE *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020), pode ser explicada pela destruição de glóbulos vermelhos e alterações hepáticas (SHEN *et al.*, 2020) induzidas pela infecção arboviral.

Embora a maior frequência de crescimento intrauterino restrito tivesse ocorrido entre os filhos de mães infectadas por arbovírus (13,9%), não houve diferenças entre neonatos de mães sem infecção. Também foi observada rara frequência de microcefalia na população investigada, com percentual ainda menor entre neonatos de mães infectadas (Tabela 10). A impossibilidade de confirmação da transmissão

vertical devido a não realização de exames laboratoriais para diagnóstico de infecção arboviral entre os neonatos foi uma limitação do estudo. Contudo, entre os casos de ZIKV, quase a totalidade das mães eram virêmicas no momento da investigação e, considerando que o vírus apresenta alta capacidade de infectar a placenta e de ser transmitido para o feto (CHARLIER *et al.*, 2017), seus neonatos precisam e estão sendo acompanhados por outro estudo durante os primeiros meses de vida para rastreio de possíveis alterações que não foram identificados no momento da internação hospitalar. Entre essas alterações, destaca-se a ocorrência de medidas antropométricas inferiores aos valores de normalidade para idade, somente observadas no terceiro mês após o nascimento (SOARES *et al.*, 2019), microcefalia tardia e atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor (RODRIGUES *et al.*, 2018) e neurocognitivo (CRANSTON *et al.*, 2020).

Entre as limitações do nosso estudo destaca-se a ausência de um grupo de comparação de gestantes sem complicações obstétricas, o que permitiria analisar a magnitude da associação entre infecção por arbovírus e complicações obstétricas. Outra limitação é o viés de seleção (viés de Berkson) que é inerente a estudos de base hospitalar. Indivíduos hospitalizados são mais propensos a sofrerem um maior número de doenças e com maior gravidade do que aqueles que não foram internados, não sendo representativos da população de gestantes.

Em adição, a limitação também está relacionada ao fato de parte dos dados do estudo (exame físico a admissão, história do parto, internação hospitalar, e os desfechos das participantes e seus neonatos) ter sido coletado retrospectivamente, a partir de análise de prontuários. Por fim, houve a impossibilidade de investigar a infecção arboviral utilizando outros fluidos corporais, que poderiam apresentar maior tempo de permanência do RNA viral e diminuir as chances de falsos negativos (BINGHAM *et al.*, 2016).

No entanto, nosso estudo forneceu informações relevantes sobre a carga de infecção por arbovírus entre gestantes com complicações potencialmente associadas à infecção materna por arbovírus durante a gravidez em uma área de alta transmissão de arbovírus. Além disso, nossa coorte difere da maioria dos relatos anteriores de complicações relacionadas a arbovírus em gestantes, que se restringiram àqueles que apresentavam sintomas característicos de infecção arboviral, como febre e/ou erupção cutânea. Nosso estudo também possibilitou a caracterização do perfil de marcadores laboratoriais de infecção em amostras pareadas, por meio da combinação

de múltiplos testes (RT-qPCR, ELISA e PRNT).

8 CONCLUSÕES

A população do estudo foi constituída predominantemente por mulheres jovens e de baixa renda. A maioria das gestantes não era primigesta, e, entre essas, cerca da metade apresentou pelo menos uma complicação obstétrica em gestação anterior. Em relação às características da gravidez atual, quase a totalidade realizou acompanhamento de pré-natal e uma pequena parcela fez uso de álcool, tabaco ou drogas ilícitas durante a gestação.

Os marcadores laboratoriais de infecção recente ou ativa (IgM e/ou RNA viral) para ZIKV, CHIKV e/ou DENV foram detectados em 130 gestantes, apresentando uma incidência de 16,6%, sendo 9,4%, 7,4% e 0,38% de infecções por CHIKV, ZIKV e DENV, respectivamente. A distribuição temporal das infecções agudas/recentes por DENV, CHIKV e ZIKV na população do estudo ocorreu de maneira constante ao longo do período investigado e, em intervalos específicos, como no mês de dezembro/2018, foi superior a incidência de dengue, Zika e chikungunya reportada pelo sistema de notificação (SINAN).

Não houve diferenças estatísticas na frequência de sinais e sintomas sugestivos de doença arboviral como febre, rash ou artralgia entre as gestantes infectadas por arbovírus quando comparadas àquelas sem infecção arboviral. Entre as gestantes com infecção arboviral aguda ou recente por ZIKV, DENV e CHIKV, menos de 5% foram consideradas sintomáticas de acordo com critérios internacionais de definição de caso.

Nesse sentido, considerando a alta incidência de infecção pelo ZIKV e CHIKV somada a alta frequência de casos assintomáticos e falha na notificação destes casos pelo sistema de vigilância, esses resultados apontam para a necessidade de triagem laboratorial de infecções arbovirais em gestantes com complicações durante a gravidez e/ou parto entre aqueles que residem ou viajam para áreas endêmicas. Tais achados devem ser considerados em futuras mudanças nas políticas de vigilância epidemiológica das gestantes.

Em relação as manifestações clínicas durante a internação hospitalar, não houve diferenças estatísticas entre o grupo de gestantes infectadas e sem infecção arboviral, com exceção do uso de corticoterapia que foi superior entre as gestantes infectadas por ZIKV. Contudo, gestantes com infecção arboviral tiveram maior frequência de alteração nos marcadores laboratoriais relacionados ao perfil

metabólico, titulação das enzimas hepáticas e proteinúria quando comparadas aquelas sem infecção. Em relação ao desfecho neonatal, filhos de mães infectadas tiveram maior frequência de diagnóstico de sepse em comparação aos filhos de mulheres sem infecção arboviral.

Diante do observado, o perfil metabólico, titulação das enzimas hepáticas e proteinúria podem ser considerados conjuntamente como marcadores clínicos-laboratoriais para rastreio de infecção arboviral entre gestantes com complicações obstétricas residentes em áreas endêmicas, antes de intervenções na gravidez como a sua interrupção. Nesse mesmo sentido, neonatos de mães residentes de áreas endêmicas para arboviroses, com diagnóstico de sepse neonatal, devem ser igualmente incluídos nos protocolos de investigação para infecção arboviral. Tais achados devem ser considerados em futuras mudanças nas políticas de vigilância epidemiológica das gestantes.

REFERÊNCIAS

- ABEYÁR, R. *et al.* Perinatal complications in infected pregnancy women by the human immunodeficiency virus. Revista Brasileira Saúde Materno Infantil, Recife, v.4, n.4, p. 385-390, 2004.
- ADAM, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern. Sudan. Virology Journal, Washington, v.153, n.7, p.1-4, 2010.
- ADHIKARI, E. H. *et al.* Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis, v. 216, n. 3, p. 1-8, 2017.
- AGRAWAL, P. *et al.* Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India. Indian Journal of Clinical Practice, New Delhi, v. 24, n. 11, p.1053-1056, 2014.
- AGUIAR, B. S. *et al.* Potential risks of Zika and chikungunya outbreaks in Brazil: A modeling study. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 70, p. 20-29, 2018.
- ALBUQUERQUE, M. F. P. M. *et al.* The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. Cadernos de Saude Publica, Rio de Janeiro, v.34, n.10, p.1-14, 2018.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics, Evanston, n. 114, p. 297-316, 2004.
- ANDRADE, A. B. C. A. D. *et al.* Hematological Profile of Pregnant Women with Suspected Zika Virus Infection Followed Up at a Referral Service in Manaus, Brazil. Viruses, Basel, v.13, n. 4, p. 1-11, 2021.
- ARGOLO, A. F. L. T. *et al.* Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. BioMed Central Infectious Diseases, London, v. 13, n. 254, p. 1- 17, 2013.
- AGÊNCIA ESTADUAL DE PLANEJAMENTO E PESQUISAS DE PERNAMBUCO. Indicadores Socioeconômicos. Disponível em: <http://www.anuario.pe.gov.br/atividades-socioeconomicas/indicadores-socioeconomicos-2>. Acesso em: 20 maio 2019.
- ARAGÃO, M. F. V. V. *et al.* Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus "iceberg". American Journal of Neuroradiology, Baltimore, v. 38, n.7, p.1427-1434, 2017.
- ARAUJO, T. V. B. *et al.* Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 18, n. 3, p. 328-336, 2018.
- AUDIBERT, F. *et al.* Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP

(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. American Journal of Obstetrics & Gynecology, St. Louis, v. 175, n.2, p. 460–464, 1996.

AYSE, C. D. *et al.* The Zika Virus and Pregnancy: Evidence, Management, And Prevention. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, New York, v.30, n.4, p.386-396, 2016.

AZEVEDO, R. S. S. *et al.* Risco do chikungunya para o Brasil. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 49, n . 58, p.1-6, 2015.

BANDEIRA, A. D. *et al.* Clinical and laboratory findings of acute Zika virus infection in patients from Salvador during the first Brazilian epidemic. The brazilian journal of Infectious Diseases, Salvador, v. 24, n. 5, p. 405-411, 2020.

BASURKO, C. *et al.* A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. PLoS One, San Francisco, v.13, n.10, p. 1- 21, 2018.

BASURKO, C. *et al.* Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy. European Journal of Obstetrics e Gynecology and Reproductive Biology, Amsterdam, v.147, n.1, p. 29-32, 2009.

BAUD, D. *et al.* An update on Zika virus infection. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 390, n.10107, p. 2099–2109, 2017.

BAUTISTA, L. E.; HERRERA, V. M. An assessment of public health surveillance of Zika virus infection and potentially associated outcomes in Latin America. BMC Public Health, London, v.18, n. 656, p. 1- 19, 2018.

BHATNAGAR, J. *et al.* Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 23, n. 3, p. 405- 414, 2017.

BIERLAIRE, D. *et al.* Zika virus and blood transfusion: the experience of French Polynesia. Transfusion, Philadelphia, v. 57, n.3, p. 729-733, 2017.

BOLETIM ARBOVIROSES [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Recife: Secretaria Estadual de Saúde, v. 10, dez. 2018.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 49, mar. 2018.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO [DA] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Brasília, DF: Ministério da Saúde, v. 47, dez. 2016.

BORGHERINI, L. P. *et al.* Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 44, n.11, p. 1401-1407, 2007.

BOZZA, F. *et al.* Differential Shedding and Antibody Kinetics of Zika and Chikungunya Viruses, Brazil. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 25, n.2, p-311-315, 2019.

BRAGA, C. *et al.* Seroprevalence and risk factors for dengue infection in socioeconomically distinct areas of Recife. Brazil Acta tropica, Basel, v.113, n. 3, p. 234–240, 2010.

BRAR, R. *et al.* Maternal and fetal outcomes of dengue fever in pregnancy: a large prospective and descriptive observational study. Archives of gynecology and obstetrics, Munchen, v. 304, n. 1, p. 91–100, 2021.

BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. The New England journal of medicine, Boston, v. 375, n.24, p. 2321-2334, 2016a.

BRASIL, P.; LUPI, O. Dengue infection during pregnancy and risk of preterm birth. The Lancet Infectious Diseases, New York, v.17, n. 9, p. 885–886, 2017.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de Chikungunya: manejo clínico Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015b.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2015/2016: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo Aedes aegypti. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015a.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde no Brasil 2003/2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em: 10 nov. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017b. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume- Unico-2017.pdf> . Acesso em: 15 abr. 2019.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em saúde. Protocolo de Investigação de Óbitos por arbovírus urbanos no Brasil – Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016b.

BRITO, C. A. A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, v. 50, n. 5, p. 585-589, 2017.

BRITO, C. A. A. *et al.* Persistent detection of Zika virus RNA from an infant with severe microcephaly – a case report. BioMed Central Infectious Diseases, London, v. 18, n. 1, p. 388, 2018.

BUTILHEIRO, T. S. *et al.* Comparação do uso da corticoterapia antenatal em partos

cesárea eletivos de prematuro tardio e termo precoce em gestantes com diabetes mellitus. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médica da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, v. 65, p. e15, 2020.

CADORNA-CORREA, S. E. *et al.* Vertical transmission of Chikungunya vírus infection. Case Report. Revista chilena de pediatria, Santiago, v. 88, n. 2, p. 285-288, 2017.

CARROLL, D. *et al.* Dengue fever and pregnancy - A review and comment. Travel Medicine and Infectious Disease, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 183–188, 2007.

CARVAJAL, A. *et al.* Atypical Chikungunya during pregnancy: Report of the Venezuelafinal experience. Global Journal of Medicine and Public Health, Chicago, v. 6, n. 3, p. 1-8, 2017.

CARVALHO, F. R. *et al.* Simultaneous circulation of arboviruses and other congenital infections in pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. Acta Tropical, Basel, v. 192, n.2, p. 49-54, 2019.

CASTANHA, P. M. S. *et al.* Perinatal analyses of Zika- and dengue virus-specific neutralizing antibodies: A microcephaly case-control study in an area of high dengue endemicity in Brazil. PLOS Neglectend Tropical Diseases, San Francisco, v. 13, n. 3, p. e0007246, 2019.

CHARLIER, C. *et al.* Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. The Lancet Child & Adolescent Health, New York, v.1, n. 2, p. 134-146, 2017.

CHIBUEZE, E. C. *et al.* Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. Reproductive health, London, v. 14, n.1, p. 1-14, 2017.

CHUA, C. L. *et al.* The neutralizing role of IgM during early Chikungunya virus infection. Plos One, San Francisco, v. 12, n. 2, p. e0171989, 2017.

COELHO, F. F.; KUROBA, L. S. Emergência Hipertensiva Na Gestação: Síndrome Hellp Uma Revisão De Literatura. Revista Saúde e Desenvolvimento, Curitiba, v.12, n.13, p. 159-175, 2018.

CORRÊA, D. G. *et al.* Brain MR imaging of patients with perinatal chikungunya vírus infection. American Journal of Neuroradiology, Baltimore, v. 41, n. 1, p. 174-177, 2019.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & gynecology, Hagerstown, v. 133, n. 1, p. e1-20, 2019.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS. Practice Bulletin No. 188: Rupture of Membranes. Obstetrics & gynecology, Hagerstown, v. 131, n. 4, p. e1-14, 2017.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-OBSTETRICS. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstetrics & gynecology, Hagerstown, v. 130, n. 4, p. e168-186, 2017.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D. *et al.* Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. PLOS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v. 12, n. 6, p. e0006510, 2018.

CORDEIRO, M. T. *et al.* Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated With Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates With Congenital Disease. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 214, n.12, p. 1897-1904, 2016.

CORTES, F. *et al.* Time series analysis of dengue surveillance data in two Brazilian cities. Acta Tropical, Basel, v.182, n.1, p.190–197, 2018.

COSTA, L. C. *et al.* New Insights on the Zika Virus Arrival in the Americas and Spatiotemporal Reconstruction of the Epidemic Dynamics in Brazil. Viruses, Basel, v. 13, n.1, p. 15 - 27, 2020.

COSTA, T. J. N. M.; HEILBORN, M. L. Gravidez na adolescência e fatores de risco entre filhas de mulheres nas faixas etárias de 10 a 14 e 15 a 19 anos em Juiz de Fora, MG. Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v. 9, n.1, p. 29-38, 2006.

CRANSTON, J. S. *et al.* Association Between Antenatal Exposure to Zika Virus and Anatomical and Neurodevelopmental Abnormalities in Children. JAMA Network Open, Washington, v. 3, n. 7, p. 1-13, 2020.

OLIVEIRA, C. S. *et al.* Risk of Zika virus-associated birth defects in congenital confirmed cases in the Brazilian Amazon. Revista panamericana de salud public, Washington, v. 44, n. 3, p. 1-5, 2020.

CARMO, R. F. *et al.* Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: an ecological study. Infectious diseases of poverty, New York, v. 9, n. 153, p. 1-16, 2020.

DRIGGERS, R. W. *et al.* Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 374, n.5, p. 2142-2151, 2016.

DUARTE, A. O. *et al.* Maternal and congenital infections arising from Zika, dengue and Chikungunya arboviruses in Salvador, Brazil. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 114, n.3, p. 222-225, 2020.

DUARTE FILHO, R. J. C. Chikungunya durante a gestação e nascimento: um estudo coorte retrospectivo da maior epidemia do Brasil. 2020. Dissertação (mestrado) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

DUARTE, M. C. M. B. *et al.* Chikungunya infection in infants. Revista Brasileira de Saude Materno Infantil, Recife, v. 16, n. 1, p. S63-S71, 2016.

DUBIL, E. A.; MAGANN, E. F. Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. Australas Journal Ultrasound Medicine, Dunedin, v. 16, n. 2, p. 62-70, 2013.

EDER, M. *et al.* Arbovirus epidemiology in pregnant women in Pernambuco state, Brazil. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 53, n. 14, p. 1-28, 2016.

ELDUMA, A. H. *et al.* High Seroprevalence of Dengue Virus Infection in Sudan: Systematic Review and Meta-Analysis. Tropical Medicine and Infectious Disease, Basel, v. 5, n. 3, p. 120 - 134, 2020.

ELSASSER, D. A. *et al.* Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Amsterdam, v. 148, n. 2, 125-130, 2010.

ENGLE, W. A. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. Seminars in Perinatology, New York, v. 30, n.1, p. 2-7, 2006.

EPPEL, C. *et al.* Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. American Journal of Obstetrics & Gynecology, St. Louis, v. 216, n. 3, p. 209-225, 2017.

ESCOBAR, M. *et al.* Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 23, n. 11, p. 1777-1783, 2017.

EVANS-GILBERT, T. Case Report: Chikungunya and Neonatal Immunity: Fatal Vertically Transmitted Chikungunya Infection. The American journal of tropical medicine and hygiene, Baltimore, v. 96, n. 4, p. 913-915, 2017.

EXPEDITO, J. A. *et al.* A cohort study to assess the incidence of dengue, Brazil, 2014–2018. Acta Tropica, Basel, v. 204, n. 6, p. e105313, 2020.

FAHEY, J. O. Clinical Management of Intra-Amniotic Infection and Chorioamnionitis: A Review of the Literature. Journal of Midwifery & Women's Health, New York, v. 53, n. 3, p.227-235, 2008.

FARES, R. C. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. BioMed Research International, New York, v. 2015, n. 9, p. 1-13, 2015.

FEITOZA, H. A. C. *et al.* Os efeitos maternos, fetais e infantis decorrentes da infecção por dengue durante a gestação em Rio Branco, Acre, Brasil, 2007-2012. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, p. e00178915, 2017.

FERREIRA, F. C. P. A. D. M. *et al.* Vertical transmission of chikungunya virus: A systematic review. PLOS ONE, San Francisco, v. 16, n. 4, p. e0249166, 2021.

FIGUEIROA, M. N. *et al.* Prevalence of Arbovirus Infections Among Pregnant Women at a Maternity Hospital School. International Archives of Medicine, New York, v. 10, n. 142, p. 1-10, 2017.

- FLAMAND, C. *et al.* The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. Eurosurveillance, Saint-Maurice, v. 22, n. 44, p. 1-9, 2017.
- FONTAINE, A. *et al.* Duration of Zika Viremia in Serum. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 67, n.7, p.1143-1144, 2018.
- FOY, B. D. *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerging infectious Diseases, Atlanta, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011.
- FRANÇA, G. V. A. D. *et al.* Congenital syndrome associated with Zika virus infection among live births in Brazil: a description of the distribution of reported and confirmed cases in 2015-2016. Epidemiology Service Saude, Brasília, v. 27, n. 2, p. 1-12, 2018.
- FRIEDMAN, E. E. *et al.* Symptomatic dengue infection during pregnancy and infant outcomes: a retrospective cohort study. PLoS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v. 8, n.10, e3226, 2014.
- FRITEL, X. *et al.* Chikungunya-Mere-Enfant Team. Chikungunya virus infection during pregnancy, Reunion, France, 2006. Emerging infectious Diseases, Atlanta, v.16, n. 3, p. 418–425, 2010.
- GARBÍN, C. A. S *et al.* Knowledge and attitude of women with high-risk pregnancy about the Zika virus transmission. Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 233-240, 2021.
- GASKELL, K. M. *et al.* Persistent Zika Virus Detection in Semen in a Traveler Returning to the United Kingdom from Brazil, 2016. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 23, n. 1, p. 137- 139, 2017.
- GÉRARDIN, P. *et al.* Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. BioMed Central Infectious Diseases, London, v. 8, n. 99, p. 1-9, 2008a.
- GÉRARDIN, P. *et al.* Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion. PLOS One, San Francisco, v. 5, n. 3, e-60, 2008b.
- GRANOVSKY, M. O. *et al.* Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. Pediatrics, Evanston, v. 102, n. 2, p. 355–359; 1998.
- GRIVARD, P. *et al.* Molecular and serological diagnosis of Chikungunya virus infection. Pathologie Biologie, Paris, v. 55, n.10, p. 490–494, 2007.
- GONCALVES, A. *et al.* Innovative and New Approaches to Laboratory Diagnosis of Zika and Dengue: A Meeting Report. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 217, n. 7, p. 1060-1068, 2018.
- GOVINDARAJAN, M. *et al.* One-pot biogenic fabrication of silver nanocrystals using *Quisqualisindica*: Effectiveness on malaria and Zika virus mosquito vectors, and impact on non-target aquatic organisms. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, Lausanne, v. 162, n 1, p. 646- 655, 2016.

- GUBLER, D. J. Human Arbovirus Infections Worldwide. Annals New York Academy of Sciences, New York, v.951, n. 1, p.13-24, 2001.
- GUPTA, S.; GUPTA, N. Short-term pregnancy outcomes in patients chikungunya infection: An observational study. Journal of family medicine and primary care, Kansas City, v. 8, n. 3, p. 985–987, 2019.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.
- GUZMÁN, M. G. *et al.* Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 3, n. 3, p. 130-135, 1999.
- HARRIS, P. A. *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. Journal of Biomedical Informatics, San Diego, v. 95, n. 3, p. e 103208, 2019.
- HAWKINS, T. *et al.* Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, Baltimore, v.119, n. 4, p. 484–492, 2012.
- HERMANSEN, C. L.; MAHAJAN, A. Newborn Respiratory Distress. American Family Physician, Kansas City, v. 92, n. 11, p. 994-1002, 2015.
- HERNANDEZ-AVILA, J. E. *et al.* Zika virus infection estimates, Mexico. Bulletin of the World Health Organization, Washington, v. 96, n. 5, p. 306- 313, 2018.
- HUA, C.; COMBE, B. Chikungunya Virus-Associated Disease. Current Rheumatology Reports, Philadelphia, v. 19, n. 69, p. 1,18, 2017.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care, Alexandria, v.2, n. 33, p. 676-682, 2010.
- KARIYAWASAM, S.; SENANAYAKE, H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. Journal of Infection in Developing Countries, Sassari, v. 4, n. 11, p. 767-775, 2010.
- KOGA, K. *et al.* Activation of TLR3 in the Trophoblast is Associated with Preterm Delivery. American journal of reproductive immunology, New York, v. 61, n. 3, p. 196-212, 2009.
- KOURTIS, A. P.; READ, J. S.; JAMIESON, D. J. Pregnancy and infection. The New England journal of medicine, Boston, v. 370, n. 23, p. 2211-2218, 2014.
- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 14, n. 8, p.1232-1239, 2008.
- LANCIOTTI, R. S. *et al.* Chikungunya virus in US travelers returning from India, 2006. Emerging infectious diseases, Atlanta, v. 13, n. 5, p. 764–767, 2007.

- LAOPRASOPWATTANA, K. *et al.* Chikungunya and dengue virus infections during pregnancy: seroprevalence, seroincidence and maternal–fetal transmission, southern Thailand, 2009–2010. Epidemiology and Infection, Cambridge, v. 144, n. 02, p. 381–388, 2015.
- LEITE, R. C. *et al.* Dengue infection in pregnancy and transplacental transfer of anti-dengue antibodies in Northeast, Brazil. Journal of Clinical Virology, Amsterdam, v. 60, n. 1, p. 16–21, 2014.
- LIN, H. Z. *et al.* A review of Zika virus infections in pregnancy and implications for antenatal care in Singapore. Singapore Medical Journal, Singapore, v. 58, n.4, p. 171-178, 2017.
- LOZIER, M. J. *et al.* Prolonged Detection of Zika Virus Nucleic Acid Among Symptomatic Pregnant Women: A Cohort Study. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 67, n. 4, p. 624-627, 2018.
- MACHADO, C. R. *et al.* Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro surveillance information system. PLOS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v. 7, n. 5, e2217, 2013.
- MACHAIN-WILLIAMS, C. *et al.* Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes in Pregnant Dengue Patients in Mexico. BioMed Research International. Hindawi, v. 2018, n.2, p. 1-8, 2018.
- MAGALHAES, T. *et al.* Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. PLoS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v.11, n. 11, e0006055; 2017.
- MAISELS, M. J. *et al.* Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics, Evanston, v.124, n.4, p. 1193-1198, 2009.
- MANSUY, J. M. *et al.* Zika Virus Infection and Prolonged Viremia in Whole-Blood Specimens. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 23, n.5, p. 863-865, 2017.
- MARINHO, P. S. *et al.* A review of selected Arboviruses during pregnancy. Maternal Health Neonatology, and Perinatology, v. 3, n. 17, p. 1-9, 2017.
- MARRS, C. *et al.* Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. American Journal Perinatology, v.33, n.7, p. 625-639, 2016.
- MATTHEW, J. L. *et al.* Prolonged Detection of Zika Virus Nucleic Acid Among Symptomatic Pregnant Women: A Cohort Study. Clinical Infectious Diseases, Chicago, v. 67, n. 4, p. 624–627, 2018
- MAYER, S. V.; TESH, R. B.; VASILAKIS, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. Acta Tropical, Basel, v.166, n.3, p. 155-163, 2017.
- MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. Obstetrics & Gynecology, Hagerstown, vol. 128, n. 4, p. 724-730, 2016a.

- MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers-August 2015-February 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report, Washington, v. 65, n. 08, p. 211–214, 2016b.
- MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. Obstetrics & Gynecology, Hagerstown, v.127, n. 4, p. 642-648, 2016c.
- MERCADO, M. *et al.* Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015. Euro Surveillance, Saint-Maurice, v. 21, n. 22, p. e-30244, 2016.
- MULIK, V. *et al.* Dengue in pregnancy: Review article. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Amsterdam, v. 261, n. 2, p. 205-210, 2021.
- MIRANDA-FILHO, D. B. *et al.* Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. American Journal of Public Health, New York, v. 106, n.4, p. 598–600, 2016.
- MONTOYA, M. *et al.* Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. PLoS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v.7, n. 8, e2357, 2013.
- MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A. B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nature Reviews Immunology, London, v.17, n.2, p. 469-482, 2017.
- MOR, G.; CARDENAS, I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. American journal of reproductive immunology, New York, v. 63, n. 6, p. 425- 433, 2010.
- MUSSO, D. *et al.* Potential sexual transmission of Zika virus. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 21, n.6, p. 359- 361, 2015.
- MUSSO, D.; NILLES, E. J.; CAO-LORMENAU, V. M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. Clinical Microbiology and Infection, Oxford, v. 20, n. 10, p. 595-596, 2014.
- NAG, D. K.; BRECHER, M.; KRAMER, L. D. DNA forms of arboviral RNA genomes are generated following infection in mosquito cell cultures. Virology, New York, v. 498, n. 2, p. 164– 171, 2016.
- NAIOMI G. B. S. *et al.* Outcomes of women with laboratory evidence of zika infection in pregnancy. Open Forum Infectious Diseases, Oxford, v.4, n. 1, p. S55–S56, 2017.
- NASCIMENTO, E. J. M. *et al.* Emerging Concepts in Dengue Pathogenesis: Interplay between Plasmablasts, Platelets, and Complement in Triggering Vasculopathy. Critical Reviews in Immunology, Boca Raton, v. 34, n. 3, p. 227–240, 2014.
- NASCIMENTO, L. B. *et al.* Dengue em gestantes: caracterização dos casos no

Brasil, 2007-2015. Epidemiologia e Serviço de Saúde, Brasília, v. 26, n. 3, p. 433-442, 2017.

NATRAJAN, M. S.; ROJAS, A.; WAGGONER, J. J. Beyond Fever and Pain: Diagnostic Methods for Chikungunya Virus. Journal of Clinical Microbiology, Washington, v. 57, n. 6, p. e00350-19, 2019.

NITHIYANANTHAM, S. F.; BADAWI, A. Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: systematic review and meta-analysis. Canadian Journal of Public Health, Ottawa, v. 110, n. 1, p. 638-648, 2019.

NORONHA, N. C. *et al.* Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 32, n. 9, p. 459-68, 2010.

NUJUM, Z. T. *et al.* Incidence and outcomes of dengue in a cohort of pregnant women from an endemic region of India: obesity could be a potential risk for adverse outcomes. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 113, n. 5, p. 242–251, 2019.

OEHLER, E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain–Barre syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. Eurosurveillance, Saint-Maurice, v.19, n. 9, p.1-3, 2014.

OLIVEIRA, W. K. *et al.* Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: A surveillance-based analysis. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 390, n. 10097, p. 861-870, 2017.

OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C. Microcefalia e vírus zika. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 92, n. 2, p. 103-105, 2016.

OLIVEIRA, F. V. B. *et al.* Zika virus: characteristic of the disease and diagnostic methods. Revista Ciência & Saberes, Maranhão, v. 3, n. 4, p.754-759, 2017.

OLIVEIRA, M. A. S. *et al.* Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Carnforth, v. 47, n.1, p. 6-7, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Chikungunya: communicable diseases and health analysis World Health Organization 2020. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en. Acesso em: 18 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country. Washigton: OPAS, 2017. (Epidemiological Week 52). Disponível em: <http://www.paho.org/>. Acesso em: 11 ago. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Number of reported cases of dengue in countries or territories in the Americas. Epidemiologic week, Washington, n. 52, 2009. Disponível em: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=dengue-

2217&Itemid=270&layout=default&lang=pt. Acesso em: 5 jan. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Number of reported cases of dengue in countries or territories in the Americas. Epidemiologic week, Washington, n. 52, 2010. Disponível em:

https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=dengue-2217&Itemid=270&layout=default&lang=pt. Acesso em: 18 mar. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. Regional Zika Epidemiological. Washington: OPAS, 2017. Disponível em:

http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12390&Itemid=42090&lang=en. Acesso em 16 jul. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>. Acesso em: 25 dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Zika Virus disease: interim case definitions. Geneva: OMS, 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204381>. Acesso em: 25 dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever. Geneva: OMS, 2008. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205178/B3234.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 DEZ. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Dengue and Severe Dengue. Geneva: OMS, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue2020>. Acesso em: 25 dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Public health aspects of low birth weight: third report of the Expert Committee on Maternal and Child Health. Geneva: OMS, 1961. (WHO Technical Reporter Service, 217). Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/40487>. Acesso em: 25 dez. 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE Situation report: Zika virus, microcephaly, Guillain- Barré syndrome. 2016. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250633>. Acesso em: 25 dez. 2020..

ORTIZ-MESINA, J. J. *et al.* Complicaciones obstétricas del dengue y la chikungunya en la paciente embarazada: estudio de casos y controles. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico, v. 57, n. 3, p. 162-169, 2019.

O'KELLY, B.; LAMBERT, J. S. Vector-borne diseases in pregnancy. Therapeutic advances in infectious disease, Colorado, v. 7, n. 3, p. 1-27, 2020.

PANWAR, S. *et al.* An atypical case of fatal chikungunya infection in pregnancy. International Journal of Research in Medical Sciences, United Kingdom, v. 5, n. 1, p. 360-362, 2017.

PADMALAL, G. *et al.* Renal manifestations of dengue virus infections. Journal of Clinical Virology, Amsterdam, v. 101, n.1, p. 1-6, 2018.

- PAIXAO, E. S. *et al.* Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. Scientific Reports, London, v. 8, n. 9938, p.1-14, 2018a.
- PAIXÃO, E. S. *et al.* Symptomatic Dengue during Pregnancy and Congenital Neurologic Malformations. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 24, n. 9, p. 1748-1750, 2018b.
- PAIXÃO, E. S.; TEIXEIRA, M. G.; RODRIGUES, L. C. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. Global Public Health, Abingdon, v. 3, n. 1, e000530, 2018c.
- PAIXAO, E. S. *et al.* Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases, Nova York, v. 16, n. 7, p. 857-865, 2016.
- PATTERSON, J. *et al.* Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. Western Journal of Emergency Medicine, California, v. 17, n. 6, p. 671-679, 2016.
- PAZ-BAILEY, G. *et al.* Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. New England Journal Medicine, Boston, v. 379, n.3, p. 1234-1243; 2018.
- PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Perfil socioeconômico, demográfico e epidemiológico: Pernambuco 2016. 1. ed. Recife: Secretaria de Saúde do Estado, 2016. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/perfil_socioeconomico_demografico_e_epidemiologico_de_pe_2016.pdf. Acesso em: 10 maio 2016.
- PIALOUX, G. *et al.* Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. The Lancet Infectious diseases, Nova York, v. 7, n. 5, p. 319-327, 2007.
- PILTCH-LOEB, R.; KRAEMER, J.; LIN, K. W.; STOTO, M. A. Public Health Surveillance for Zika Virus: Data Interpretation and Report Validity. American Journal of Public Health, New York, v. 108, n.2, p.1358-1362, 2018.
- PIRES, R. J. N.; SILVA, G. J. Renal Involvement in Patients with Arbovirus Infections. Tropical Nephrology, New York, v. 4, n. 2, p. 91-103, 2020.
- POULIOT, S. H. *et al.* Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. Obstetrical & Gynecological Survey, Baltimore, v. 65, n.2, p. 107-118, 2010.
- PRATA-BARBOSA, A. *et al.* Co-infection with Zika and Chikungunya viruses associated with fetal death- A case report. International Journal Infectious Diseases, Hamilton, v. 72, n.1, p. 25-27, 2018.
- RACICOT K.; MOR G. Risks associated with viral infections during pregnancy. The Journal of Clinical Investigation, Philadelphia, v. 127, n. 5, p. 1591-1599, 2017.
- RAJAGOPALA, L. *et al.* A rare case of dengue encephalopathy complicating a term pregnancy. BMC Research Notes, London, v. 10, n. 79, p. 1-4, 2017.

REUTER, S. *et al.* Respiratory distress in the newborn. Pediatrics in review, Elk Grove Village, v. 35, n. 10, p. 417–429, 2014.

REYNA-VILLASMIL, E.; LOPEZ-SANCHEZ, G.; SANTOS-BOLIVAR, J. Guillain-Barre syndrome due to Zika virus during pregnancy. Medicina Clínica, Madrid, v. 146, n. 7, p. 331–332, 2016.

ROBINSON, D. P.; KLEIN, S. L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. Hormones and Behavior, New York, v.62, n. 3, p.263-271, 2012.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Diagnosis and outcomes of pregnant women with Zika virus infection in two municipalities of Risaralda, Colombia: Second report of the ZIKERNCOL study. Travel Medicine and Infectious Disease, Amsterdam, v. 25, n.1, p. 20-25, 2018

RODRIGUES, M. A. C. *et al.* Microcefalia tardia associada ao vírus Zika: um relato de caso. The Brazilian Journal Infectious diseases, Salvador, v. 22, n. 1, p. 85-86, 2018.

ROLLÉ, A. *et al.* Severe Sepsis and Septic Shock Associated with Chikungunya Virus Infection, Guadeloupe, 2014. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 22, n. 5, p. 891-894, 2016

SALLES, T. S. *et al.* History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. Parasites & Vectors, London, v.11, n. 264, p. 1-12, 2018.

SANCHEZ, C. N. *et al.* Can Zika Virus Infection in High Risk Pregnant Women Be Differentiated on the Basis of Symptoms?. Viruses, Basel, v. 12, n. 1263, p. 1-11, 2020a.

SANCHEZ, C. N. *et al.* Zika virus infection in pregnancy and adverse fetal outcomes in São Paulo State, Brazil: a prospective cohort study. Scientific Reports, London, v. 10, n. 12673, p. 1-10, 2020b.

SARMIENTO-OSPINA, A. *et al.* Zika virus associated deaths in Colombia. The Lancet Infectious Disease, New York, v.16, n. 5, p. 523-524, 2016.

SARNO, M. *et al.* Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. PLoS Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v. 10, n. 2, p. e0004517, 2016.

SHARMA, S.; JAIN, S.; RAJARAM, S. Spectrum of Maternofetal Outcomes during Dengue Infection in Pregnancy: An Insight. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. New York, v. 2016, n. 3 p. 1-4, 2016.

SHARMA, D. *et al.* Intrauterine growth restriction – part 2. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, New York, v, 29, n. 24, p. 4037-4048, 2016.

SHEN, J. Y. *et al.* Perinatal vertical transmission of chikungunya virus in Ruili, a town on the border between China and Burma. Virologia Sinica, New York, v. 36, n.1, p.

145–148, 2021.

SIBAI, B. M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstetrics & Gynecology, Hagerstown, v. 103, n. 5, p. 981-991, 2004.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. The Journal of Clinical Investigation, Philadelphia, v.127, n. 3, p. 737-749, 2017.

SIMMONS, C. P. *et al.* Current Concepts Dengue. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 336, n. 15, p. 1423-1432, 2012.

SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DE DOENÇAS DE NOTIFICAÇÃO (Brasil). **Sinan-Net 2019**. Disponível em: <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan-net>. Acesso em: 25 jan. 2020.

SNIDER, H. *et al.* Sex hormones and modulation of immunity against leishmaniasis. Neuroimmunomodulation, Basel, v. 16, n. 2, p. 106-113, 2009.

SINGH, R. K. *et al.* Advances in Diagnosis, Surveillance, and Monitoring of Zika Virus: An Update. Frontiers in microbiology, Switzerland, v. 8, p. 2677 - 2684, 2018.

SOARES, F. *et al.* Zika virus infection in pregnancy and infant growth, body composition in the first three months of life: a cohort study. Scientific Reports, London, v. 9, n. 19198, 2019.

SONJA, A. R. *et al.* Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. The new england journal of medicine, Boston, v. 374, n.02, p. 1981-1987, 2016.

STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES. American Diabetes Association. Position Statement. Diabetes Care, Alexandria, n. 34, p. 11-61, 2011.

SWEET, L. R. *et al.* Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. Vaccine, Kidlington, v. 35, n. 48, p. 6506-6517, 2017.

TAGORE, S.; YIM, C. F.; KWEK, K. Dengue haemorrhagic fever complicated by eclampsia in pregnancy. Singapore Medicine Journal, Singapore, v. 48, n. 10, e281–3, 2007.

TANG, K. F.; OOI, E. E. Diagnosis of dengue: an update. Expert Review of Anti-infective Therapy, London, v. 10, n. 8, p. 895–907, 2012.

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. Antiviral Research, Amsterdam, v. 99; n. 3, p. 345–370, 2013.

TORRES, J. R. *et al.* Congenital and perinatal complications of chikungunya fever: a Latin American experience. International Journal Infectious Diseases, Hamilton, v. 51, n.1, p. 85–88, 2016.

VALLE, D.; PIMENTA, D. N.; AGUIAR, R. Zika, dengue and chikungunya: challenges and issues. Epidemiologia e Serviço de Saúde, Brasília, v. 25, n. 2, p. 419-422, 2016.

VASANWALA, F. F. *et al.* Predictive value of proteinuria in adult dengue severity. Plos Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e2712, 2014.

VERGNANO, S. *et al.* Neonatal infections: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. Vaccine, Kidlington, v. 34, n. 49, p. 6038–6046, 2016.

VICTORA, C. G. *et al.* Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. The Lancet Infectious Diseases, New York, v. 11, n. 2, p.32 -46, 2011.

VIDARTE, M. F. E *et al.* Pregnant Women Hospitalized with Chikungunya Virus Infection, Colombia, 2015. Emerging infectious diseases, Atlanta, v. 23, n. 11, p. 1777-1783, 2017.

VILLAMIL-GÓMEZ, W. E. *et al.* Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. Journal of Infectious Diseases, Chicago, v. 51, n. 2, p. 135–138, 2016.

VILLAR, L. *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. New England Journal Medicine, Boston, v. 372, n. 2, p. 113- 123, 2015.

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

VOUGA, M. *et al.* Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. Journal of Travel Medicine, Hamilton, v. 26, n. 8, p. 1-13, 2019.

WADUGE, R. *et al.* Dengue infections during pregnancy: A case series from Sri Lanka and review of the literature. Journal of Clinical Virology, Amsterdam, v. 37, n.1, p. 27–33, 2006.

WAGGONER, J. J. *et al.* Single-Reaction Multiplex Reverse Transcription PCR for Detection of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. Emerging Infectious Diseases, Atlanta, v. 22, n.7, p. 1295-1297, 2016.

WEINSTEIN, L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. American Journal Obstetrics & Gynecology, St. Louis, v. 142, n.2, p. 159-167, 1982

WU, Y., *et al.* A unique case of human Zika virus infection in association with severe liver injury and coagulation disorders. Scientific Reports, London, v. 7, n. 11393, p. 1-8, 2017.

XIMENES, R. A. A. *et al.* Zika virus infection in pregnancy: Establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission

setting. Plos Neglected Tropical Diseases, San Francisco, v.13, n. 10, p. e0007763, 2019.

ZAPATA DIAZ, B. M. *et al.* Diagnóstico y manejo del síndrome HELLP en un hospital peruano. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, Lima, v. 66, n. 1, p. 19-24, 2020.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira**
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno
Infantil Instituição Civil Filantrópica



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas às arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil: estudo de corte seccional

Prezada senhora, gostaríamos de lhe convidar a participar desta pesquisa, que tem como objetivo conhecer a frequência de problemas de saúde que podem ocorrer na gestação, no momento do parto ou após o parto, tanto com a senhora quanto com o seu bebê, devido à infecção por Zika, Chikungunya ou Dengue.

Os vírus da Zika, Chikungunya ou Dengue são consideradas arboviroses, ou seja, vírus que podem ser transmitidas por mosquitos. A ocorrência dessas doenças vem sendo muito frequente no estado de Pernambuco, e a infecção por alguma dessas arboviroses durante a gestação, podem ser responsáveis por consequências graves na mulher como sangramentos e pressão alta; e no bebê como prematuridade, aborto, e a microcefalia.

Procedimentos da pesquisa:

Se concordar, a senhora participará da pesquisa respondendo a um questionário com perguntas sobre renda, aspectos sobre essa gravidez, possíveis sinais e sintomas de Zika, Chikungunya ou Dengue; e em seguida, coletaremos 12 ml de sangue de sua veia (que corresponde a uma colher de sopa), sendo 8 ml no tubo de cor vermelha e 4ml no tubo de cor roxa, para realizar os exames dos vírus Zika, Chikungunya e Dengue e também para identificar substâncias da sua imunidade e da sua genética (componentes do sistema complemento, anticorpos anti-NS1 e miRNA). Também vamos precisar saber de algumas informações que estão nos prontuários da senhora e do seu bebê, e resgatar exames de imagem que possam ter sido realizados. No momento do seu retorno hospitalar, iremos colher uma segunda amostra de sangue, da mesma quantidade, para confirmar os exames dos vírus Zika, Chikungunya e Dengue.

Possíveis riscos e desconfortos:

No momento da entrevista, a senhora poderá se sentir constrangida com alguma pergunta que seja realizada. No momento da coleta de sangue, poderá existir um breve desconforto no local da punção da agulha. No entanto, em ambos os casos, todos esses procedimentos serão realizados por um profissional de saúde treinado, em que tomará todas as medidas razoáveis para minimizar todos e quaisquer riscos e desconfortos.

Benefícios a participante:

Se concordar em participar desse estudo, terá acesso aos resultados dos exames para Zika, Chikungunya e Dengue da senhora e do seu bebê (caso tenha sido coletado). Caso algum resultado seja positivo para alguma dessas arboviroses, vamos orientá-la enquanto as medidas preventivas a novas infecções e fornecer-lhe informações sobre os mais recentes conselhos sobre esses vírus.

Além do benefício individual, essa pesquisa também trará benefício coletivo para as futuras gestantes e seus bebês, pois fornecerá informações que poderão ser úteis para a melhoria da identificação e assistência aos casos de complicações obstétricas relacionadas à arboviroses, por parte dos profissionais de saúde.

Direitos da participante:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, e isso não vai implicar em prejuízo de qualquer natureza para sua pessoa, ou seu bebê, nem impedi-la de receber acompanhamento médico no serviço.
3. De ter segurança que a senhora e seu bebê não serão identificados de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De ter as entrevistas realizadas por pessoal treinado, em local privativo, com perguntas feitas de modo a minimizar os riscos de constrangimento.
5. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
6. De ter garantida indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Finalmente, solicitamos sua autorização para que o questionário respondido pela senhora passe a fazer parte do banco de dados, e que as amostras de sangue coletadas possam ser estocadas no banco de amostras, sob a guarda dos pesquisadores do presente estudo, localizado no departamento de virologia do Instituto Aggeu Magalhães/Pernambuco, por um período mínimo de 5 anos. Essas informações serão utilizadas para fins de publicações científicas, respeitando as mesmas garantias acima.

Se a senhora concordar em participar desse estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo.

Recife, ____ / ____ / 201 ____.

Eu, _____, declaro que compreendi este termo e aceito participar do estudo.

Assinatura da participante: _____

Assinatura Testemunha: _____

Assinatura do entrevistador _____

Caso deseje mais esclarecimentos ou caso tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, entrar em contato com a coordenação da pesquisa: Dra. Maria Cynthia Braga pelo telefone (81) 2101-2577 ou email: braga@cpqam.fiocruz.br, no horário das 8:00 às 12:00 horas. Endereço: Av. Moraes Rêgo s/n, Cidade Universitária, Recife-PE - CEP: 60763.800. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, a senhora pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, localizado na Av. Moraes Rêgo, s/n, Campus da UFPE, Recife-PE, CEP 50.670-420, através do telefone: (81) 2101-2639 ou pelo e-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br. O horário de funcionamento é das 8 - 12h e das 13 - 17h. Também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: 2122-4756 Email: comiteeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde)

APÊNDICE B - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno
Infantil Instituição Civil Filantrópica



TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TALE

Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas às arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil: estudo de corte seccional

Prezada senhora, gostaríamos de lhe convidar a participar desta pesquisa, que tem como objetivo conhecer a frequência de problemas de saúde que podem ocorrer na gestação, no momento do parto ou após o parto, tanto com a senhora quanto com o seu bebê, devido a infecção por Zika, Chikungunya ou Dengue.

Os vírus da Zika, Chikungunya ou Dengue são consideradas arboviroses, ou seja, vírus que podem ser transmitidas por mosquitos. A ocorrência dessas doenças vem sendo muito frequente no estado de Pernambuco, e a infecção por alguma dessas arboviroses durante a gestação, podem ser responsáveis por consequências graves na mulher como sangramentos e pressão alta; e no bebê como prematuridade, aborto, e a microcefalia.

Procedimentos da pesquisa:

Se concordar, a senhora participará da pesquisa respondendo a um questionário com perguntas sobre renda, aspectos sobre essa gravidez, possíveis sinais e sintomas de Zika, Chikungunya ou Dengue; e em seguida, coletaremos 12 ml de sangue de sua veia (que corresponde a uma colher de sopa), sendo 8 ml no tubo de cor vermelha e 4ml no tubo de cor roxa, para realizar os exames dos vírus Zika, Chikungunya e Dengue e também para identificar substâncias da sua imunidade e da sua genética (componentes do sistema complemento, anticorpos anti-NS1 e miRNA). Também vamos precisar saber de algumas informações que estão nos prontuários da senhora e do seu bebê, e resgatar exames de imagem que possam ter sido realizados. No momento do seu retorno hospitalar, iremos colher uma segunda amostra de sangue, da mesma quantidade, para confirmar os exames dos vírus Zika, Chikungunya e Dengue.

Possíveis riscos e desconfortos:

No momento da entrevista, a senhora poderá se sentir constrangida com alguma pergunta que seja realizada. No momento da coleta de sangue, poderá existir um breve desconforto no local da punção da agulha. No entanto, em ambos os casos, todos esses procedimentos serão realizados por um profissional de saúde treinado, em que tomará todas as medidas razoáveis para minimizar todos e quaisquer riscos e desconfortos.

Benefícios a participante:

Se concordar em participar desse estudo, terá acesso aos resultados dos exames para Zika, Chikungunya e Dengue da senhora e do seu bebê (caso tenha sido coletado). Caso algum resultado seja positivo para alguma dessas arboviroses, vamos orientá-la enquanto as medidas preventivas a novas infecções e fornecer-lhe informações sobre os mais recentes conselhos sobre esses vírus.

Além do benefício individual, essa pesquisa também trará benefício coletivo para as futuras gestantes e seus bebês, pois fornecerá informações que poderão ser úteis para a melhoria da identificação e assistência aos casos de complicações obstétricas relacionadas à arboviroses, por parte dos profissionais de saúde.

UTILIDADE PÚBLICA MUNICIPAL – Dec. Lei 9851 de 08/1 167
UTILIDADE PÚBLICA ESTADUAL – Dec. Lei 5013 de 14/05 64
UTILIDADE FEDERAL – Dec. Lei 86238 de 30/07/81
INSCRIÇÃO MUNICIPAL: 05.879-1
INSCRIÇÃO ESTADUAL: isento
C.G.C. 10.988.301/0001-29

Rua dos Coelhos, 300 Boa Vista
Recife-PE – Brasil CEP 50070-550
PARX: (081) 2122-4100
Fax: (081) 2122-4722 Ca. Postal 1393
E-mail: imip@imip.org.br
Home Page: <http://www.imip.org.br>

Direitos da participante:

1. De ter resposta a qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados com a pesquisa;
2. De retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, e isso não vai implicar em prejuízo de qualquer natureza para sua pessoa, ou seu bebê, nem impedi-la de receber acompanhamento médico no serviço;
3. De ter segurança que a senhora e seu bebê não serão identificados de nenhuma forma e garantindo a sua privacidade.
4. De ter as entrevistas realizadas por pessoal treinado, em local privativo, com perguntas feitas de modo a minimizar os riscos de constrangimento.
5. De não assumir qualquer despesa ao participar da pesquisa.
6. De ter garantida indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Finalmente, solicitamos sua autorização para que o questionário respondido pela senhora passe a fazer parte do banco de dados, e que as amostras de sangue coletadas possam ser estocadas no banco de amostras, sob a guarda dos pesquisadores do presente estudo, localizado no departamento de virologia do Instituto Aggeu Magalhães/Pernambuco, por um período mínimo de 5 anos. Essas informações serão utilizadas para fins de publicações científicas, respeitando as mesmas garantias acima.

Se a senhora concordar em participar desse estudo, pedimos que assine este documento, em duas vias, sendo uma delas de sua propriedade, afirmando que entendeu as explicações e que está de acordo.

Recife, ____ / ____ / 201 ____.

Eu, _____, tendo sido esclarecido (a) a respeito da pesquisa, aceito que a menor pela qual sou o responsável participe da mesma.

Assinatura do responsável _____

Eu, _____, tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo.

Assinatura do participante: _____

Assinatura Testemunha: _____

Assinatura do entrevistador _____

Caso deseje mais esclarecimentos ou caso tenha qualquer dúvida sobre a pesquisa, entrar em contato com a coordenação da pesquisa: Dra. Maria Cynthia Braga pelo telefone (81) 2101-2577 ou email: braga@cpqam.fiocruz.br, no horário das 8:00 as 12:00 horas. Endereço: Av. Moraes Rêgo s/n, Cidade Universitária, Recife-PE - CEP: 60763.800. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, a senhora pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, localizado na Av. Moraes Rêgo, s/n, Campus da UFPE, Recife-PE, CEP 50.670-420, através do telefone: (81) 2101-2639 ou pelo e-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br. O horário de funcionamento é das 8 – 12h e das 13 – 17h. Também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas. O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: 2122-4756 Email: comiteeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 hs (manhã) e 13:30 às 16:00hs (tarde)

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DA PESQUISA E FORMULÁRIO DA MULHER

	Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil		
QUESTIONÁRIO DA MULHER			
1. N° Prontuário da mulher: [][][][][][][][]	2. Data internação hospitalar: ____/____/____	3. Data da entrevista: ____/____/____	4. Código na pesquisa: [][][][][][][]
IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS E DEMOGRÁFICAS			
5. Nome: _____			
6. Rua/Av. _____			7. Número: _____
8. Complemento: _____		9. Bairro: _____	
10. Município: _____		11. () Zona rural () Zona urbana	
12. Ponto de referência: _____			
Dê três telefone para contato:			
13. Tel1: () _____ 13.1 Nome do responsável: _____		14. Tel2: () _____ 14.1 Responsável: _____	
15. Tel3: () _____ 15.1 Responsável: _____			
16. Quantos anos você tem? Anos completos [][]	17. Qual a data do seu nascimento? ____/____/____	18. Como você se considera em relação a sua cor? 1. Branca 4. Amarela 2. Preta 5. Indígena 3. Parda 8. Não sabe/NQR	
19. Qual a última série e grau que você concluiu com aprovação?			
1. Não frequentou escola		6. Ens. Médio incompleto (antigo 2º grau)	
2. 1º ano do Ensino Fund. (antiga alfabetização)		7. Ensino médio completo (antigo 2º grau)	
3. 2º ao 5º ano do Ens. Fund. incompleto (antiga 1ª a 4ª série primário)		8. Educação superior incompleta	
4. 6º a 9º ano do Ens. Fund. Incompleto (antiga 5ª a 8ª série ginásio)		9. Superior completa/pós graduação	
5. Ens. Fund. completo (antigo ginásio ou 1º grau)		88. Não sabe/Não informou	
20. Você trabalha ou trabalhou em alguma atividade remunerada nos últimos seis meses? (Inclusive a atividade de preparação de algum produto, venda ou prestação de algum serviço no próprio domicílio)			
		1. Sim	
		2. Não (Siga para Q.20)	
		9. Não se aplica	
21. Qual a ocupação que você exerce ou exercia nos últimos seis meses?			
Atenção: Informar o trabalho principal:		c. Maior rendimento mensal	
a. Maior número de horas trabalhadas por semana;		9. Não se aplica	
b. Trabalho que possui há mais tempo;		Ocupação:	
22. Qual foi a renda da sua família no mês passado? (considere como renda a soma de todos os membros da família)			
Salário atual: R\$ 954,00 reais			
1. ≤ 1 salário mínimo		5. > 10 salários mínimos	
2. 1 a 2 salários mínimos		8. Não sabe/Não informou	
3. > 2 a 4 salários mínimos		9. Não se aplica	
4. > 4 a 10 salários mínimos			
HISTÓRICO DE DOENÇAS ANTERIORES			
23. Antes de engravidar, você tinha alguma dessas doenças?			
23.1 Doença neurológica crônica		23.1.1 Sim[] Não[]	
23.2 Anemia falciforme		23.2.1 Sim[] Não[]	
23.3 Doença pulmonar crônica		23.3.1 Sim[] Não[]	
23.4 Doença renal crônica		23.4.1 Sim[] Não[]	
23.5 Doença hepática crônica		23.5.1 Sim[] Não[]	
23.6 Outra doença, especifique: _____		23.6.1 Sim[] Não[]	

HISTÓRIA REPRODUTIVA			
25. Quantas vezes você já esteve grávida antes da gravidez atual? [] []		26. Quantas dessas gestações terminaram em aborto?	
Número total de vezes que engravidou..... [] [] 00. Nenhuma gravidez anterior		Número de nascimentos anteriores com menos de 22 semanas de gestação (aborto)..... [] [] 9. Não se aplica	
27. Alguns dos bebês nascidos anteriormente foi ou teve: (marque todas as opções aplicáveis)			
27.1 Prematuro (< 37 semanas de gestação)	27.1.1 Sim[] Não[]		
27.2. Natimorto ou morreu no período perinatal (IG > 22 semanas)	27.2.1 Sim[] Não[]		
27.3. Morte neonatal (0 a 28 dias do nascimento)	27.3.1 Sim[] Não[]		
27.4. Baixo peso ao nascimento	27.4.1 Sim[] Não[]		
27.5. Anomalias fetais	27.5.1 Sim[] Não[]		
27.6. Microcefalia	27.6.1 Sim[] Não[]		
27.7. Outra complicação com o bebê: _____	27.7.1 Sim[] Não[]		
8. Não sabe/ NQR			
9. Não se aplica			
28. Em alguma de suas gestações anteriores você teve complicações na gravidez?		29. Se sim, qual (quais)? (marque todas as opções aplicáveis)	
1. Sim <input type="checkbox"/>		29.1 Pré- eclâmpsia /eclâmpsia 29.1.1 Sim[] Não[]	
2. Não		29.2 Pressão alta na gravidez..... 29.2.1 Sim[] Não[]	
8. Não sabe/ NQR		29.3 Hemorragia 29.3.1 Sim[] Não[]	
9. Não se aplica		29.4 Deslocamento de placenta..... 29.4.1 Sim[] Não[]	
		29.5 Placenta prévia..... 29.5.1 Sim[] Não[]	
		29.6 Síndrome HELLP..... 29.6.1 Sim[] Não[]	
		29.7 Outra: _____ 29.7.1 Sim[] Não[]	
		9. Não se aplica	
GRAVIDEZ ATUAL			
30. Qual foi a data da sua última menstruação?	31. Durante a gravidez atual, você fez pré-natal ?	32. Realizou quantas consultas?	33. Quantos meses de gravidez você estava quando iniciou o pré-natal ?
____/____/____ Consulte cartão gestante 99/99/9998. Não lembra	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não	____ consultas <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra 9. Não se aplica	____ meses <input type="checkbox"/> 8 – Não sabe/Não lembra 9. Não se aplica
34. Alguma vez tomou vacina para febre amarela?	35. Observação do cartão vacinal:		36. Data da dose da vacina contra febre amarela:
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 8 – Não sabe/NQR	1. Não apresentou o cartão <input type="checkbox"/> 2. Apresentou cartão e há registro <input type="checkbox"/> 3. Apresentou cartão, não consta essa vacina.		Observe o cartão vacinal: ____/____/____ 9. Não se aplica
37. Alguma vez tomou vacina para dengue?	38. Observação do cartão vacinal:		39. Data da dose da vacina contra Dengue:
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 8. Não sabe/NQR	1. Não apresentou o cartão <input type="checkbox"/> 2. Apresentou cartão e há registro <input type="checkbox"/> 3. Apresentou cartão, não consta essa vacina.		Observe o cartão vacinal: ____/____/____ 9. Não se aplica
40. Você tomou bebida com álcool nesta gravidez?	41. Com que frequência você bebeu?	42. Até que mês de gravidez você bebeu ?	
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não/Nunca Bebeu 8. Não sabe/NQR	1. uma ou duas vezes por dias <input type="checkbox"/> 2. quase todos os dias 3. uma a três vezes no mês 4. pelo menos uma vez por mês 5. Apenas 1 ou 2 vezes em toda gestação 8. Não sabe/NQR 9. Não se aplica	1. Até o primeiro trimestre <input type="checkbox"/> 2. Até o segundo trimestre 3. Durante toda a gravidez 8. Não sabe/NQR 9. Não se aplica	

43. Você fumou nesta gravidez?	44. Número de cigarros fumados por dia nos últimos 30 dias?	45. Até que mês de gravidez você fumou ?
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/NQR	1. < cigarro por dia <input type="checkbox"/> 2. 1 cigarro por dia <input type="checkbox"/> 3. 2 a 5 cigarros por dia 4. 6 a 10 cigarros por dia 5. 11 a 20 cigarros por dia 8. Não sabe/NQR 9. Não se aplica	1. Até o primeiro trimestre <input type="checkbox"/> 2. Até o segundo trimestre 3. Durante toda a gravidez 8. Não sabe/NQR 9. Não se aplica
46. Você usou alguma droga fumada ou cheirada (maconha, crack, cocaína) durante essa gravidez?	47. Se usou, qual (is) tipo de droga:	48. Durante a gravidez atual, com que frequência você usou essa (s) droga (s)?
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/NQR	1. Maconha <input type="checkbox"/> 2. Cocaína ou crack <input type="checkbox"/> 3. Cola, inalantes, solventes 4. Heroína 5. Ecstasy 6. Outra: _____ 8. Não sabe/NQR 9. Não se aplica	1. uma ou duas vezes por dias <input type="checkbox"/> 2. quase todos os dias 3. uma a três vezes no mês 4. pelo menos uma vez por mês 5. Apenas 1 ou 2 vezes em toda gestação 8. Não sabe/NQR 9. Não aplicável
INTERCORRENCIAS NA GRAVIDEZ ATUAL:		
Durante a gestação atual você teve algum desses problemas? Nota: 1º trimestre (1ª a 13ª semana) 2º (14ª a 26ª semana) e 3º (> 27 semanas)		
49. Ameaça de aborto ou de parto prematuro?	50. Período de ocorrência do evento (considerar a 1ª ocorrência)	
Sim[] Não[] NSNL[]	1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL[] Não se aplica[]	
51. Sangramento vaginal?	52. Em que período da gestação o sangramento ocorreu? (considerar a 1ª ocorrência)	
Sim[] Não[] NSNL[]	1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL[] Não se aplica[]	
53. Acidente ou trauma grave que resultou em internação?	54. Em que período da gestação o trauma ou acidente ocorreu? (considerar a 1ª ocorrência)	
Sim[] Não[] NSNL[]	1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL[] Não se aplica[]	
55. Diabetes gestacional?	56. Em que período da gestação foi identificada?	
Sim[] Não[] NSNL[]	1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL[] Não se aplica[]	
57. Pressão alta?	58. Em que período da gestação foi identificada?	
Sim[] Não[] NSNL[]	1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL[] Não se aplica[]	
DOENÇAS INFECCIOSAS DIAGNOSTICADAS DURANTE A GRAVIDEZ ATUAL (verificar no cartão da gestante):		
59. Você teve:	60. Em que período da gestação foi identificada ?	61. Essa doença foi tratada?
59.1 Toxoplasmose Sim[] Não[] Não fez exame[]	60.1 1º trim [] 2º trim [] 3º trim [] NSNL[] NA []	61.1 Sim[] Não[] NSNL[] NA []
59.2 Rubéola Sim[] Não[] Não fez exame[]	60.2 1º trim [] 2º trim [] 3º trim [] NSNL[] NA []	61.2 Sim[] Não[] NSNL[] NA []
59.3 Citomegalovírus Sim[] Não[] Não fez exame[]	60.3 1º trim [] 2º trim [] 3º trim [] NSNL[] NA []	61.3 Sim[] Não[] NSNL[] NA []
59.4 Sífilis Sim[] Não[] Não fez exame[]	60.4 1º trim [] 2º trim [] 3º trim [] NSNL[] NA []	61.4 Sim[] Não[] NSNL[] NA []
59.5 Herpes Sim[] Não[] Não fez exame[]	60.5 1º trim [] 2º trim [] 3º trim [] NSNL[] NA []	61.5 Sim[] Não[] NSNL[] NA []
62. Infecção urinária	63. Se sim, foi confirmada por exame de laboratório?	64. Período de ocorrência do evento (1ª ocorrência)
Sim[] Não[] NSNL[]	Sim[] Não[] NSNL[] NA []	1º trim. [] 2º trim. [] 3º trim. [] NSNL[] NA []
65. Outra doença infecciosa?	66. Se sim, qual o foi a doença?	67. Quantos meses de gravidez você tinha quando teve esta infecção?
Sim[] Não[] NSNL[]	_____ 9. Não se aplica	1. 1º trimestre <input type="checkbox"/> 2. 2º trimestre 3. 3º trimestre 9. Não se aplica

INFECÇÃO POR ARBOVÍRUS NA GESTAÇÃO ATUAL		
68. Você teve febre na gravidez atual?	69. Há quanto tempo atrás você teve febre?	70. Quantos meses de gestação você estava quando teve a febre?
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra	1. < 7 dias <input type="checkbox"/> 2. entre 8 e 30 dias <input type="checkbox"/> 3. _____ meses (mais de 30 dias) 9. Não se aplica	____ meses de gestação 9. Não se aplica
71. Você teve rash (manchas avermelhadas) na gravidez atual?	72. Há quanto tempo atrás você teve rash?	73. Quantos meses de gestação você estava quando teve o rash?
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra	1. < 7 dias <input type="checkbox"/> 2. entre 8 e 30 dias <input type="checkbox"/> 3. _____ meses (mais de 30 dias) 9. Não se aplica	____ meses de gestação 9. Não se aplica
74. Associado à febre/ rash, a senhora apresentou ou vem apresentando algum destes sintomas?		
1. Vermelhidão nos olhos (Conjuntivite) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	7. Tontura <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
2. Dor ou inflamação na garganta <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	8. Coriza <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
3. Dor muscular (Mialgia) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	9. Dor nos olhos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
4. Dor nas articulações/juntas (Artralgia) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	10. Tosse <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
5. Inchaço nas articulações (Edema articular) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	11. Prurido(coceira) <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
6. Paralisia ou dormência nas pernas ou nos braços <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	12. Sangramento <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
75. Você teve ZIKA nessa gestação?	76. Em que mês da gestação, você teve Zika?	77. A doença foi confirmada por:
1 Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra	____ Mês 8. Não sabe/Não lembra 9. Não se aplica	1 Médico [] sim [] não 2. Laboratorial (exames) [] sim [] não 3. Não foi confirmado 9. Não se aplica
78. Você teve CHIKUNGUNYA nessa gestação?	79. Em que mês da gestação, você teve Chikungunya?	80. A doença foi confirmada por:
1 Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra	____ Mês 8. Não sabe/Não lembra 9. Não se aplica	1 Médico [] sim [] não 2. Laboratorial (exames) [] sim [] não 3. Não foi confirmado 9. Não se aplica
81. Você teve DENGUE nessa gestação?	82. Em que mês da gestação, você teve Dengue?	83. A doença foi confirmada por:
1 Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra	____ Mês 8. Não sabe/Não lembra 9. Não se aplica	1 Médico [] sim [] não 2. Laboratorial (exames) [] sim [] não 3. Não foi confirmado 9. Não se aplica
84. Quando a senhora foi admitida no serviço, apresentou algum desses sintomas?		
84.1 Dor de cabeça Sim () Não ()	84.11 Diarreia Sim () Não ()	
84.2 Dor periorbitária (dor nos olhos) Sim () Não ()	84.12 Vômito/náusea Sim () Não ()	
84.3 Febre Sim () Não ()	84.13 Mialgia (dor nos músculos) Sim () Não ()	
84.4 Crises convulsivas Sim () Não ()	84.14 Artralgia (dor nas articulações) Sim () Não ()	
84.5 Paralisia em membros Sim () Não ()	84.15 Tosse Sim () Não ()	
84.6 Desconforto respiratório (falta de ar) Sim () Não ()	84.16 Conjuntivite Sim () Não ()	
84.7 Dor torácica Sim () Não ()	84.17 Erupção cutânea maculopapular Sim () Não ()	
84.8 Edema (inchaço) em membros Sim () Não ()	84.18 Úlceras orais (ferida na boca) Sim () Não ()	
84.9 Edema (inchaço) articular Sim () Não ()	84.19 Dor de garganta Sim () Não ()	
84.10 Rigidez na nuca Sim () Não ()	84.20 Sangramento de mucosas Sim () Não ()	

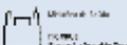
FORMULÁRIO DA GESTANTE (EXTRAIR DO PRONTUÁRIO):

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO					
1. Código na pesquisa:		2. Idade Gestacional no momento da internação hospitalar:		3. Definida por:	
[] [] [] [] []		_____ semanas		1. USG 1º trimestre 3 DUM 2. USG 2º trimestre 4. USG 3º trimestre <input type="checkbox"/>	
4. Principal complicação que motivou a internação			5. Período de surgimento da complicação:		
4.1 Hemorragia vaginal			5.1 () Pré-parto 5.1.1 () parto 5.1.2 () Pós parto		
4.2 <i>Guillain Barré</i>			5.2 () Pré-parto 5.2.1 () parto 5.2.2 () Pós parto		
4.3 Ruptura uterina			5.3 () Pré-parto 5.3.1 () parto 5.3.2 () Pós parto		
4.4 <i>HELLP</i> completa			5.4 () Pré-parto 5.4.1 () Pós parto		
4.5 <i>HELLP</i> incompleta			5.5 () Pré-parto 5.5.1 () Pós parto		
4.6 Oligodrâmmio			5.6 () Pré-parto 5.6.1 () parto		
4.7 Pré-eclâmpsia			5.7 () Pré-parto 5.7.1 () parto		
4.8 Eclâmpsia			5.8 () Pré-parto 5.8.1 () parto		
4.9 Corioamnionite			5.9 () Pré-parto 5.9.1 () parto		
4.10 DPP			5.10 () Pré-parto 5.10.1 () parto		
4.11 Amniorexe prematura			5.11 () Pré-parto		
4.12 Parto prematuro			5.12 () parto		
4.13 Diabetes gestacional			5.13 () Pré-parto		
4.14 Hipertensão gestacional			5.14 () Pré-parto		
EXAME FÍSICO GERAL (À ADMISSÃO)					
6. Estado Geral		7. Estado de consciência		8. Alterações da pele	
1. Bom <input type="checkbox"/>		1. Inconsciente 5. Sonolenta <input type="checkbox"/>		1. Hipocorada Sim () Não ()	
2. Regular <input type="checkbox"/>		2. Consciente 6. Sedada <input type="checkbox"/>		2. Ictérica Sim () Não ()	
3. Grave		3. Orientada 7. Comatosa		3. Erupção cutânea Sim () Não ()	
		4. Desorientada 8. Sem registro		4. Edema Sim () Não ()	
10. Pressão arterial:		11. RPM		12. Pulso	
_____ mmHg		_____ ipm		_____ bpm	
8. Sem registro		8. Sem registro		8. Sem registro	
				13. Temperatura	
				_____ °C	
				8. Sem registro	
				14. Peso:	
				_____ Kg	
				8. Sem registro	
				15. Altura:	
				_____ m	
				8. Sem registro	
DOENÇAS RELACIONADAS À GRAVIDEZ ATUAL					
16. Doença diagnosticada:			17. Período da gestação em que a doença foi diagnosticada:		
16.1 Doença hemolítica por incompatibilidade do Rh ou anticorpos anti-Kell			17.1 1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL [] Não se aplica []		
Sim [] Não [] NSNL []					
16.2 Oligodrâmmio			17.2 1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL [] Não se aplica []		
Sim [] Não [] NSNL []					
16.3 Polidrâmmio			17.3 1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL [] Não se aplica []		
Sim [] Não [] NSNL []					
16.4 Corioamnionite			17.4 1º trimestre [] 2º trimestre [] 3º trimestre [] NSNL [] Não se aplica []		
Sim [] Não [] NSNL []					
DADOS OBSTÉTRICOS					
18. Altura fundo de útero:		19. Batimento cardíaco fetal:		20. Ausência de movimento fetal:	
_____ cm		1. Normal <input type="checkbox"/>		1. ≥12 horas <input type="checkbox"/>	
8. Sem registro		2. Alterado <input type="checkbox"/>		2. < 12 horas <input type="checkbox"/>	
		8. Sem registro		3. Não houve <input type="checkbox"/>	
				9. Não se aplica <input type="checkbox"/>	
				8. Sem registro	
				21. Bolsa amniótica	
				1. Inteira <input type="checkbox"/>	
				2. Rota <input type="checkbox"/>	
				3. Duvidosa <input type="checkbox"/>	
				8. Sem registro	
				22. Perda de líquido amniótico	
				1. ≥12 horas <input type="checkbox"/>	
				2. < 12 horas <input type="checkbox"/>	
				3. Não houve <input type="checkbox"/>	
				9. Não se aplica <input type="checkbox"/>	
				8. Sem registro	
23. Corrimento genital?		24. Se sim, descreva a cor:		25. Impressão diagnóstica:	
1. Sim <input type="checkbox"/>		1. Esbranquiçado <input type="checkbox"/>		1. _____	
2. Não <input type="checkbox"/>		2. Amarelo turvo <input type="checkbox"/>		2. _____	
8. Sem registro		3. Acinzentado _____		_____	
		4. Outro: _____		_____	
		9. Não se aplica _____		_____	
				26. Pariu durante a internação:	
				1. Sim <input type="checkbox"/>	
				2. Não - Finalize.	

PERÍODO -PARTO				
27. Data do parto: ____/____/____ 9. Não se aplica	28. Hora do parto: ____:____ 9. Não se aplica	29. Tipo de parto: 1. Vaginal 2. Cesária eletiva 3. Cesária intraparto <input type="checkbox"/> 8. Sem registro 9. Não se aplica	30. Se parto vaginal, houve laceração? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 8. Sem registro 9. Não se aplica	31. Se parto vaginal, houve alguma intervenção? 1. Parto induzido Sim[] Não[] 2. Episiotomia Sim[] Não[] 3. Fórceps/extrator Sim[] Não[] 4. Nenhuma Sim[] Não[] 9. Não se aplica
32. Qual o motivo da cirurgia cesárea? 1. Falha de indução 2. Picos pressóricos 3. DPP 4. Eclâmpsia 5. HELLP 6. Alteração de Doppler fetal 7. Malformação fetal 8. Outro: _____ 9. Não se aplica 88. Sem registro <input type="checkbox"/>			33. Gemelar: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não 8. Sem registro	34. Qual o tipo de anestesia utilizado? 1. Geral <input type="checkbox"/> 2. Bloqueio 3. Perineal 4. Outro: _____ 8. Sem registro 9. Não se aplica
35. Placenta completa: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	36. Delivramento da placenta: 1. Espontâneo <input type="checkbox"/> 2. Manual <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica 8. Sem registro	37. Alteração de placenta (avaliação macroscópica) 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	38. Se sim, descrever a alteração: _____ _____ _____ _____	39. Realizou curetagem: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Sem registro
40. Quantidade de líquido amniótico: 1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Escasso 3. Abundante (polidramnia > 2000 ml) 8. Sem registro	41. Aspecto líquido amniótico: 1. Claro <input type="checkbox"/> 2. Meconizado 3. Sanguinolento 4. Purulento 5. Fluido 6. Outro: _____ 8. Sem registro	42. Odor líquido amniótico: 1. Fétido <input type="checkbox"/> 2. Sem odor 8. Sem registro	43. Outras observações: _____ _____ _____ _____	
44. Nome do pesquisador (extração dos dados de prontuário): _____				

DADOS LABORATORIAIS DA MULHER		
1. Iniciais da gestante: _____		2. Código no estudo: [] [] [] []
Exames realizados	3. Data realização do 1º exame: ____/____/____	4. Data da realização do 2º exame: ____/____/____
Hemácias (eritrócitos)	[] [] [] . [] %	[] [] [] . [] %
Hemoglobina	[] [] [] g/dL	[] [] [] g/dL
Hematócrito	[] [] [] %	[] [] [] %
Leucócito	[] [] [] mm ³	[] [] [] mm ³
Bastonetes	[] [] [] %	[] [] [] %
Linfócitos	[] [] [] %	[] [] [] %
Plaquetas	[] [] [] K / uL	[] [] [] K / uL
Monócito	[] [] [] %	[] [] [] %
TGO	[] [] [] U / L	[] [] [] U / L
TGP	[] [] [] U / L	[] [] [] U / L
Bilirrubina total	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Bilirrubina direta	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Bilirrubina indireta	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Ureia	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Creatinina	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Proteína C- Reativa	[] [] [] mg/L	[] [] [] mg/L
Hemocultura	() Positivo () Negativo	() Positivo () Negativo
Cultura de Urina	() Positivo (>100 mil) () Negativo	() Positivo (>100 mil) () Negativo
Cultura de: _____	() Positivo () Negativo	() Positivo () Negativo
Relação proteína/creatinina	[] [] []	[] [] []
Glicose (HGT)	[] [] [] mg/dL	[] [] [] mg/dL
Desidrogenase Láctica- DHL	[] [] U/L [] %	[] [] U/L [] %
Coagulograma (sepse)	TS [] [] [] min TC [] [] [] min TTPA [] [] [] RNI [] [] []	TS [] [] [] min TC [] [] [] min TTPA [] [] [] RNI [] [] []
Outros testes bioquímicos	Exame: _____ Resultado: _____	Exame: _____ Resultado: _____
Outros testes bioquímicos	Exame: _____ Resultado: _____	Exame: _____ Resultado: _____

					Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil	
EXAME DE IMAGEM NA MULHER – DURANTE A INTERNAÇÃO						
CÓDIGO NO ESTUDO: [] [] [] [] [] []						
1. Exame de imagem:	2. Data do exame:	3. Qual o local do exame?	4. Resultado:	5. Caso tenha tido alteração, descreva o resultado:		
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____		
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância 99. Não se aplica	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____		
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância 99. Não se aplica	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____		
() Não realizou exame de imagem durante a internação hospitalar						

		Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil		
RESUMO INTERNAMENTO MULHER				
1. Iniciais da mulher:		2. Código no estudo:		
_____		[] [] [] []		
BLOCO 1- SINAIS E SINTOMAS DURANTE A INTERNAÇÃO				
3. SINAIS		4. PERÍODO DE OCORRÊNCIA		5. DURAÇÃO
1 Febre (temperatura > 37,8°)	Sim () Não ()	1.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	1.2 _____ dias
2 Icterícia	Sim () Não ()	2.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	2.2 _____ dias
3 Vermelhidão nos olhos	Sim () Não ()	3.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
4 Inchaço nas articulações	Sim () Não ()	3.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
5 Exantema	Sim () Não ()	3.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
6 Hipertensão	Sim () Não ()	3.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
7 Perda de consciência	Sim () Não ()	4.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
8 Sangramento de mucosas	Sim () Não ()	5.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
9 Edema	Sim () Não ()	6.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
10 Convulsão	Sim () Não ()	7.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
6. SINTOMAS		7. PERÍODO DE OCORRÊNCIA		8. DURAÇÃO
1. Desconforto respiratório	Sim () Não ()	1.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	1.2 _____ dias
2. Cefaleia de forte intensidade	Sim () Não ()	2.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
3. Náuseas/vômitos	Sim () Não ()	3.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
4. Prurido (coceira)	Sim () Não ()	4.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
5. Dor muscular	Sim () Não ()	4.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
6. Dor nas articulações	Sim () Não ()	4.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
8. Dor abdominal /epigástrica	Sim () Não ()	6.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
9. Disúria/polaciúria	Sim () Não ()	7.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
10. Paralisia/dormência membros	Sim () Não ()	8.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
11. Outro: _____	Sim () Não ()	9.1 ()	Pré parto () Parto () Pós parto ()	
9. Teve hemorragia?		1. Sim [] - Siga para o Bloco 2		2. Não [] - Siga para o Bloco 3
BLOCO 2- PRESENÇA DE HEMORRAGIA				
10. Local da hemorragia:	11. Intensidade:	12. Período de ocorrência:	13. Critério diagnóstico:	
1. Vaginal 2. Uterina 3. Cervical 4. Perineal 5. Retal 6. F.O. 7. Outra: _____ 8. Sem registro	1. Leve 2. Moderada 3. Intensa 8. Sem registro	1. Antes do parto 2. Durante o parto 3. Após o parto 8. Sem registro	1. Queda de 10% do eritrócito (exame pré e pós) 2. Instabilidade hemodinâmica (taqui e hipotensão) 3. Perda ≥ 500 ml de sangue (parto vaginal) 4. Perda ≥ 1.000 ml de sangue (parto Cesário) 5. Outro: _____ 8. Sem registro	
14. Quais as medidas tomadas para tratamento da hemorragia?				
1. Massagem uterina	Sim () Não ()	4. Outra: _____	Sim () Não ()	
2. Sutura de B- Lynch	Sim () Não ()	5. Nenhuma	Sim () Não ()	
3. Histerectomia	Sim () Não ()			
15. Qual (is) o (s) medicamento (s) usado (s) para tratamento da hemorragia?				
1. Ocitocina	Sim () Não ()	5. Ácido aminocaproico	Sim () Não ()	
2. Metilergometrina	Sim () Não ()	6. Outro: _____	Sim () Não ()	
3. Misoprostol	Sim () Não ()	7. Nenhum	Sim () Não ()	
4. Ácido Tranexâmico	Sim () Não ()			

BLOCO 3- OUTRAS INTERCORRÊNCIAS DURANTE A INTERNAÇÃO:		
16. Intercorrência:		17. Período de ocorrência:
1. Endometrite	1.1 Sim () Não ()	1.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
2. Convulsão	2.1 Sim () Não ()	2.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
3. AVC	3.1 Sim () Não ()	3.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
4. Infecção hospitalar	4.1 Sim () Não ()	4.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
5. Tromboembolismo pulmonar	5.1 Sim () Não ()	5.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
6. Hepatomegalia	6.1 Sim () Não ()	6.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
7. Esplenomegalia	7.1 Sim () Não ()	7.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
8. Derrame pleural	8.1 Sim () Não ()	8.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
9. Outra: _____	9.1 Sim () Não ()	9.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
10. Nenhuma	10.1 Sim () Não ()	
BLOCO 4- MANEJO CLÍNICO:		
18. Conduta:		19. Período de ocorrência
1. Suporte ventilatório	1.1 Sim () Não ()	1.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
2. Reanimação	2.1 Sim () Não ()	2.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
3. Interrupção da gravidez	3.1 Sim () Não ()	3.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
4. Alimentação enteral	4.1 Sim () Não ()	4.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
5. Outra: _____	6.1 Sim () Não ()	5.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
6. Nenhum		
BLOCO 5- USO DE MEDICAMENTO DURANTE A INTERNAÇÃO:		
20. Medicamento:		21. Período da ocorrência:
1. Corticoide	Sim () Não ()	1.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
2. Antibiótico	Sim () Não ()	2.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
3. Anti-inflamatório	Sim () Não ()	3.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
4. Anti-hipertensivo	Sim () Não ()	4.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
5. Analgésico	Sim () Não ()	5.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
6. Outro: _____	Sim () Não ()	6.2 () Pré parto () Parto () Pós parto
7. Nenhum	Sim () Não ()	
BLOCO 6- INFUSÃO DE LÍQUIDOS		
22. Fluido	23. Período de administração	24. Indicação
1. Sangue (completo/hemácias)	Sim () Não () () Pré () Parto () Pós	1. Choque 3. Hemorragia 2. Reidratação 4. Outro: _____
2. Plaquetas	Sim () Não () () Pré () Parto () Pós	1. Choque 3. Hemorragia 2. Reidratação 4. Outro: _____
3. Sulfato de Magnésio	Sim () Não () () Pré () Parto () Pós	1. Choque 3. Hemorragia 2. Reidratação 4. Outro: _____
6. Outro: _____	Sim () Não () () Pré () Parto () Pós	1. Choque 3. Hemorragia 2. Reidratação 4. Outro: _____
7. Nenhum		
BLOCO 7- DESFECHO		
25. Tempo de internação hospitalar:	26. Internação em UTI	27. Se sim, quantos dias?
____mês ____dias	1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	____dias 9. Não se aplica
28. Diagnóstico final:		
1 _____		
2 _____		
3 _____		
29. Evolução:	30. Data da alta/óbito:	31. Se óbito, descreva a causa:
1. Alta <input type="checkbox"/> 2. Óbito <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	____/____/____	_____ _____ _____
32. Observação: _____ _____		
33. Nome do pesquisador: _____		

APÊNDICE D - FORMULÁRIO DO NEONATO

		Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil			
FORMULARIO DO RN (extrair do prontuário)					
1. Código no estudo da mãe		2. Iniciais da mãe:		3. Número do prontuário do RN:	
[][][][]		_____		[][][][][][][][][]	
4. O bebê manifestou algum sinal de vida ao nascer?		5. O óbito ocorreu:		6. Declaração de óbito fetal anexa ao prontuário	7. Descreva a causa principal do óbito
1. Sim (nascido vivo) 2. Não (natimorto) <input type="checkbox"/>		1. Antes do trabalho de parto 2. Durante o trabalho de parto 3. Depois do trabalho de parto 8. Sem registro		1. Não <input type="checkbox"/> 2. Sim <input type="checkbox"/>	_____ _____ _____
BLOCO 1- CARACTERÍSTICAS DO RN AO NASCIMENTO					
8. Apgar 1º min	9. Apgar 5º min	10. Sexo:	11. IG do RN:	12. Definição IG:	13. Ordem de nascimento:
[][]	[][]	1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino <input type="checkbox"/> 3. Indefinido	_____ semanas 8. Sem registro	1. USG <input type="checkbox"/> 2. DUM <input type="checkbox"/> 3. Capurro 8. Sem registro	1. Único <input type="checkbox"/> 2. 1º gemelar <input type="checkbox"/> 3. 2º gemelar <input type="checkbox"/> 4. Outro: _____
14. PC (cm)	15. PT (cm)	16. Peso (g)	17. Comprimento (cm)	18. Adequação Peso/IG	19. Inspeção do coto umbilical:
[][][]	[][][]	_____	[][][]	1. AIG <input type="checkbox"/> 2. PIG <input type="checkbox"/> 3. GIG	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Anormal <input type="checkbox"/> Se anormal, descreva:
AVALIAÇÃO INICIAL – PRIMEIRAS 24 HORAS APOS O PARTO					
20. Data do exame:	21. Hora do exame:	22. Estado Geral:	23. Pele:		
//_	_:_:	1. Bom <input type="checkbox"/> 2. Regular <input type="checkbox"/> 3. Insatisfatório 8. Sem registro	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Cianose <input type="checkbox"/> 3. Ictericia <input type="checkbox"/> 4. Mosqueada <input type="checkbox"/> 5. Eritema <input type="checkbox"/>	Sim[] Não[] Sim[] Não[] Sim[] Não[] Sim[] Não[] Sim[] Não[]	6. Erupção maculopapular <input type="checkbox"/> 7. Edema <input type="checkbox"/> 8. Petéquias <input type="checkbox"/> 9. Outra: _____ <input type="checkbox"/>
24. Temp.:	25. Tipo de choro:	26. Padrão respiratório:	27. Se alterado, descreva:		
_____ °C	1. Forte <input type="checkbox"/> 2. Não chora <input type="checkbox"/> 3. Choro franco 4. Estridente ou contínuo 5. Outro: _____	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterado <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	1. Taquipneia transitória do RN 2. Membrana hialina 3. Insuficiência respiratória aguda 4. Pneumonia	5. Apneia <input type="checkbox"/> 6. Outro: _____ 8. Sem registro 9. Não se aplica	
28. Alteração sistema cardiovascular:		29. Se sim, quais as alterações:		30. Alteração sistema gastrointestinal	
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Sem registro		1. Cardiomegalia <input type="checkbox"/> 2. Sopros cardíacos <input type="checkbox"/> 3. Arritmia <input type="checkbox"/> 4. Outras: _____ <input type="checkbox"/>		1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	
31. Se sim, quais as alterações (sistema gastrointestinal):			32. Reflexo de Moro	33. Tônus	34. Reflexo de sucção:
1. Hepatomegalia <input type="checkbox"/> 2. Esplenomegalia <input type="checkbox"/> 3. Dor a palpação do abdome <input type="checkbox"/> 4. Outra: _____ <input type="checkbox"/>			1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterado <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	1. Presente <input type="checkbox"/> 2. Ausente <input type="checkbox"/> 8. S/ registro

35. Crise convulsiva: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	36. Impressão diagnóstica: 1. RN saudável <input type="checkbox"/> 2. Complicação <input type="checkbox"/>	37. Descreva a complicação: _____ _____
--	---	--

RESUMO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DURANTE A INTERNAÇÃO HOSPITALAR			
38. Febre () Sim () Não	Duração: ____ dias	46. Icterícia () Sim () Não	Duração: ____ dias
39. Desconforto respiratório () Sim () Não	Duração: ____ dias	47. Vômito () Sim () Não	Duração: ____ dias
40. Cianose () Sim () Não	48. Palidez () Sim () Não	54. Sangramento de pele () Sim () Não	
41. Petéquias () Sim () Não	49. Epistaxe () Sim () Não	55. Hemorragia gástrica (melena) () Sim () Não	
42. Lesões purpúricas () Sim () Não	50. Choque () Sim () Não	56. Convulsão () Sim () Não	
43. Lesões bolhosas () Sim () Não	51. Edema () Sim () Não	57. Septicemia () Sim () Não	
44. Diarreia () Sim () Não	52. Eritema () Sim () Não	58. Hematúria () Sim () Não	
45. Conjuntivite () Sim () Não	53. Gengivorragia () Sim () Não	59. Hipertrofia ganglionar () Sim () Não	
60. Outra alteração 1 () Sim () Não	Descreva: _____	Duração dias: _____	
61. Outra alteração 2 () Sim () Não	Descreva: _____	Duração dias: _____	

MANEJO CLÍNICO DO RN					
62. Suporte ventilatório? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	63. Se sim, qual o suporte? 1. Cateter nasal 2. CPAP 3. Venturi 4. Oximetria 5. Ventilação mecânica 6. Outro: _____ 8. S/ registro <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica	64. Reanimação? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	65. Suporte para dieta? 1. Alimentação enteral Sim () Não () 2. Alimentação parenteral Sim () Não () 3. Outra: _____ Sim () Não () 4. Nenhuma Sim () Não () 8. S/ registro		
66. Fez uso de alguma medicação? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	67. Se sim, qual (is)? 1. Corticoide Sim () Não () 2. Antibiótico Sim () Não () 3. Anti-inflamatório Sim () Não () 4. Vitamina K Sim () Não () 8. S/ registro 4. Outra: _____	68. Infusão de fluidos? 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/> 8. Sem registro	69. Se sim, qual (is)? 1. Sangue Sim () Não () 2. Plaquetas Sim () Não () 3. Soro Sim () Não () 4. Ringer lactato Sim () Não () 5. Outro _____ Sim () Não () 9. Não se aplica		
70. Internação Canguru: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	71. Duração: ____ dias	72. Internação UCI: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	73. Duração: ____ dias	74. Internação UTI: 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	75. Duração: ____ dias
76. Tempo de internamento total: ____ dias	77. Evolução: 1. Alta <input type="checkbox"/> 2. Óbito <input type="checkbox"/> 8. S/ registro	78. Data alta/óbito: ____/____/____	79. Se óbito, descreva a causa: _____ _____		
80. Diagnóstico final no momento da alta: 1. _____ 2. _____ 3. _____					
81. Nome do pesquisador: _____					

DADOS LABORATORIAIS DO RN		
1. Iniciais da gestante: _____		2. Código no estudo: [] [] [] []
Exames realizados:	Data da realização do 1º exame: _____	Data da realização do 2º exame: _____
Hemácias (eritrócitos)	[] [] . [] %	[] [] . [] %
Hemoglobina	[] [] [] g/dL	[] [] [] g/dL
Hematócrito	[] [] [] %	[] [] [] %
Leucócito	[] [] [] mm ³	[] [] [] mm ³
Bastonetes	[] [] [] %	[] [] [] %
Linfócitos	[] [] [] %	[] [] [] %
Plaquetas	[] [] [] K / uL	[] [] [] K / uL
Monócito	[] [] [] %	[] [] [] %
TGO	[] [] [] U / L	[] [] [] U / L
TGP	[] [] [] U / L	[] [] [] U / L
Bilirrubina total	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Bilirrubina direta	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Bilirrubina indireta	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Proteína C- Reativa	[] [] [] mg/L	[] [] [] mg/L
Hemocultura	() Positivo () Negativo	() Positivo () Negativo
Cultura de Úrina	() Positivo (>100 mil) () Negativo	() Positivo (>100 mil) () Negativo
Cultura de: _____	() Positivo () Negativo	() Positivo () Negativo
Sumário de urina:	[] [] [] []	[] [] [] []
LCR	Aspecto e cor: _____	Perfil das células:
	Nº de células: _____ mm ³ Proteínas: _____ mg/dL	Linfócito: [] [] [] % Monócitos: [] [] [] %
Glicemia	[] [] [] [] mg/dL	[] [] [] [] mg/dL
Desidrogenase Láctica- DHL	[] [] U/L [] [] %	[] [] U/L [] [] %
Gasometria	[] [] [] []	[] [] [] []
Ionograma	Sódio (Na+): _____	Sódio (Na+): _____
	Potássio (K+): _____	Potássio (K+): _____
	Cloro (Cl-): _____	Cloro (Cl-): _____
Coagulograma (sepsis)	TS [] [] [] [] min	TS [] [] [] [] min
	TC [] [] [] [] min	TC [] [] [] [] min
	TTPA [] [] [] []	TTPA [] [] [] []
	RNI [] [] [] []	RNI [] [] [] []
Outros testes bioquímicos	Exame: _____	Resultado: _____
Outros testes bioquímicos	Exame: _____	Resultado: _____

 Misericórdia de FORTALEZA Fundação Oswaldo Cruz		 Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil		
EXAME DE IMAGEM DO RN - APÓS O NASCIMENTO				
CÓDIGO NO ESTUDO: [] [] [] [] []				
1. Exame de imagem:	2. Data do exame:	3. Qual o local do exame?	4. Resultado:	5. Caso tenha tido alteração, descreva o resultado:
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância 5. Outro: _____	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____ _____
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância 5. Outro: _____	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____ _____
1. USG 2. Radiografia 3. TAC 4. Ressonância 5. Outro: _____	____/____/____	1. Cabeça 2. Pescoço 3. Tórax 4. Abdômen 5. Outro: _____	1. Normal 2. Alterado	_____ _____ _____ _____ _____

APÊNDICE E - FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE RETORNO DA MÃE E CONCEPTO

 		Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil			
INFORMAÇÕES DA MULHER APÓS ALTA HOSPITALAR (RETORNO)					
1. Data consulta de retorno:	2. Parto ocorreu:	3. Se pariu, qual a data do parto:	Data da alta:	4. Nº Prontuário mulher:	5. Código no estudo
//_/	1. Antes da alta <input type="checkbox"/> 2. Após a alta <input type="checkbox"/> 3. Ainda não pariu <input type="checkbox"/>	_/_/_/	_/_/_/		[][][][]
6. Após a alta, teve algum dos sintomas abaixo?			7. Data de início dos sintomas:		8. Duração do sintoma
1. Conjuntivite Sim () Não () 2. Cefaleia Sim () Não () 3. Diarreia Sim () Não () 4. Vômito Sim () Não () 5. Queixas urinárias Sim () Não () 6. Sangramento vaginal intenso Sim () Não () 7. Dores nas articulações Sim () Não () 8. Rash Sim () Não () 9. Petéquias Sim () Não () 10. Edema Sim () Não () 11. Febre Sim () Não () 12. Outro: _____ 12. Nenhum			7.1 _____/_____/_____ 7.2 _____/_____/_____ 7.3 _____/_____/_____ 7.4 _____/_____/_____ 7.5 _____/_____/_____ 7.6 _____/_____/_____ 7.7 _____/_____/_____ 7.8 _____/_____/_____ 7.9 _____/_____/_____ 7.10 _____/_____/_____ 7.11 _____/_____/_____ 7.12 _____/_____/_____		8.1 _____ dias 8.2 _____ dias 8.3 _____ dias 8.4 _____ dias 8.5 _____ dias 8.6 _____ dias 8.7 _____ dias 8.8 _____ dias 8.9 _____ dias 8.10 _____ dias 8.11 _____ dias 8.12 _____ dias
9. Está com loquiação?		10. Característica da loquiação:		11. Cicatrização das lacerações:	
1. Não <input type="checkbox"/> 2. Sim, Leve <input type="checkbox"/> 3. Sim, Moderada <input type="checkbox"/> 4. Sim, Grave <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input type="checkbox"/>		1. Sanguinolenta <input type="checkbox"/> 2. Serossanguinolenta <input type="checkbox"/> 3. Serosa <input type="checkbox"/> 4. Purulenta <input type="checkbox"/> 8. Não sabe/Não lembra <input type="checkbox"/> 9. Não se aplica <input type="checkbox"/>		1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Infecção em F.O. <input type="checkbox"/> 3. Inflamação em F.O. <input type="checkbox"/> 4. Infecção em episiorrafia <input type="checkbox"/> 5. Inflamação em episiorrafia <input type="checkbox"/>	
12. Involução uterina:		13. Sinal de Homans:			
1. Normal <input type="checkbox"/> 2. Alterada <input type="checkbox"/>		1. Positivo <input type="checkbox"/> 2. Negativo <input type="checkbox"/>			
14. Teve algum problema de saúde, após a alta?		15. Se sim, especifique qual?		16. Preciou ser internada novamente?	
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		_____ _____ _____		1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>	
17. Duração da internação:		18. Se sim, descreva qual o motivo?			
_____ dias		_____ _____ _____			
19. Alteração exame físico mulher?			20. Se sim, especifique:		
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>			_____ _____ _____		
INFORMAÇÕES DO RN APOS ALTA HOSPITALAR					
21. Seu bebê teve algum desses problemas:					
1. Sangramento de nariz ou boca Sim () Não () 2. Febre Sim () Não () 3. Manchas vermelhas no corpo Sim () Não () 4. Inchaço (edema) nas pernas/braços Sim () Não ()			5. Lesões cutâneas Sim () Não () 6. Convulsão Sim () Não () 7. Outro: _____ Sim () Não () 8. Nenhum		
22. Alteração em exame físico do RN?			23. Se sim, especifique:		
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>			_____ _____ _____		
24. Preciou ser internado novamente?		25. Duração da internação:		26. Descreva o motivo da internação:	
1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não <input type="checkbox"/>		_____ dias		_____ _____ _____	
27. Realizada 2ª coleta de amostra venosa?		Sim () Não ()		28. Nome do pesquisador:	

APÊNDICE F – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA VIRUSES



Article

High Incidence of Zika or Chikungunya Infection among Pregnant Women Hospitalized Due to Obstetrical Complications in Northeastern Brazil—Implications for Laboratory Screening in Arbovirus Endemic Area

Iracema J. A. A. Jacques ¹, Leila Katz ², Marília A. Sena ¹, Ana B. G. Guimarães ¹, Yasmim L. Silva ¹, Gabriela D. M. Albuquerque ², Raísa O. Pereira ², Camila A. M. C. de Albuquerque ², Maria Almerice L. Silva ¹, Paula A. S. Oliveira ¹, Maria de Fátima P. M. Albuquerque ¹, Marli T. Cordeiro ¹, Ernesto T. A. Marques, Jr. ³, Rafael E. O. França ¹, Celina M. T. Martelli ¹, Priscila M. S. Castanha ^{3,4} and Cynthia Braga ^{1,2,*}

- ¹ Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz Pernambuco, Recife CEP 50740-465, PE, Brazil; iracema_alves@hotmail.com (I.J.A.A.); mariliasena57@hotmail.com (M.A.S.); anabgiles@gmail.com (A.B.G.G.); yasmimlucena17@gmail.com (Y.L.S.); almerice.lopes@fiocruz.br (M.A.L.S.); oliveiraaspaula@gmail.com (P.A.S.O.); mlitaofatima@gmail.com (M.d.F.P.M.A.); marli.tenorio@gmail.com (M.T.C.); rafael.franca@fiocruz.br (R.E.O.F.); turchicim@gmail.com (C.M.T.M.)
- ² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, Recife CEP 50070-950, PE, Brazil; katzleila@gmail.com (L.K.); gabi.dmlitaofatima@gmail.com (G.D.M.A.); oliveira.raisa@yahoo.com.br (R.O.P.); camila.med2016@gmail.com (C.A.M.C.d.A.)
- ³ Department of Infectious Diseases and Microbiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261, USA; emarques@cpqam.fiocruz.br (E.T.A.M.); castanha.priscila@gmail.com (P.M.S.C.)
- ⁴ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife CEP 50100-130, PE, Brazil
- * Correspondence: cynthia.braga@fiocruz.br; Tel: +55-81-2101-2577



Citation: Jacques, I.J.A.A.; Katz, L.; Sena, M.A.; Guimarães, A.B.G.; Silva, Y.L.; Albuquerque, G.D.M.; Pereira, R.O.; de Albuquerque, C.A.M.C.; Silva, M.A.L.; Oliveira, P.A.S.; et al. High Incidence of Zika or Chikungunya Infection among Pregnant Women Hospitalized Due to Obstetrical Complications in Northeastern Brazil—Implications for Laboratory Screening in Arbovirus Endemic Area. *Viruses* 2021, 13, 744. <https://doi.org/10.3390/v13050744>

Academic Editors: Beate Lindenbach and A. Lorenza Passanelli

Received: 1 March 2021
Accepted: 20 April 2021
Published: 23 April 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The diagnostic of arbovirus-related obstetric complications in high-risk pregnancy and childbirth care is challenging, especially in endemic areas. We conducted a prospective study to track active or recent Zika (ZIKV), dengue (DENV), or chikungunya (CHIKV) virus infection among hospitalized pregnant women (PW) with obstetric complications in a hospital at the epicenter of Zika outbreak and ZIKV-related microcephaly in Brazil. Clinical data and blood samples were collected at enrollment and 10 days after the admission of study participants, between October 2018 and May 2019. Further clinical data were extracted from medical records. Samples were screened by molecular and serological tests. Out of 780 participants, 93.1% (95% CI: 91.1–94.7%) presented previous DENV exposure (IgG). ZIKV, CHIKV, and/or DENV laboratory markers of recent or active infection were detected in 130 PW, yielding a prevalence of 16.6% (95% CI: 14.2–19.5%); 9.4% (95% CI: 7.4–11.7%), 7.4% (95% CI: 5.7–9.7%), and 0.38% (95% CI: 0.1–1.2%) of CHIKV, ZIKV, and DENV infections, respectively. Most ZIKV infections were detected by molecular assays (89.6%), while CHIKV infections were detected by serology (95.9%). Our findings highlight the need for arbovirus infections screening in PW with obstetrical complications, potentially associated to these infections in endemic areas regardless of the signs or symptoms suggestive of arboviral disease.

Keywords: Zika virus; dengue virus; chikungunya virus; pregnancy complications

1. Introduction

Vector-borne diseases, especially arboviruses, account for more than 17% of all infectious diseases worldwide and they are responsible for more than 1 million deaths annually [1]. It is estimated that half of the world population is at risk of being infected by the dengue virus (DENV, genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*) every year [1,2]. The recent circulation of Zika virus (ZIKV, genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*) in the Pacific region, the Americas, Africa, and Southeast Asia has led to an unprecedented increase in disease-related complications, including Guillain-Barré syndrome and congenital Zika

syndrome [3]. In recent decades chikungunya virus (CHIKV, genus *Alphavirus*, family *Togaviridae*) has become the focus of attention, due to its rapid spread and the high magnitude of outbreaks in Africa, Asia, Indian Ocean islands, and Europe, and more recently in the Americas, where more than two million suspected cases have been recorded [4,5].

Nearly 90% of the annual pregnancies worldwide occur in endemic or epidemic areas of arboviruses (including ZIKV, DENV, and CHIKV) and the remaining 10% of pregnant women (PW) are at risk of exposure while traveling to areas of arbovirus circulation [6]. The clinical manifestations of arboviral diseases in PW are generally similar to those observed in the general population. However, this population has a greater chance of developing severe clinical forms, as well as a higher risk for obstetric complications, namely, premature birth, placental abruption, pre-eclampsia, vaginal bleeding, and disease-related deaths [7–9]. Furthermore, mother-to-child arbovirus transmission via the placenta or during childbirth may cause severe neonatal infection [6–9].

The clinical and laboratorial diagnostic of arbovirus-related obstetric complications is challenging, especially in endemic areas. A considerable part of the PW infected with arbovirus are asymptomatic or manifest mild forms of the disease with nonspecific symptoms [6,10,11], making it difficult to distinguish the obstetric complications related to arboviral infections from those due to other causes. Moreover, the accuracy of the available diagnostic tests in areas of co-circulation of multiple arboviruses is limited [12,13], and knowledge on the kinetics of the laboratory markers of arboviral infections during pregnancy is still scarce [14–16].

The Northeast region of Brazil has been affected by successive waves of severe arboviruses outbreaks since the introduction of DENV in the 1980's [17]. This region has registered the second highest incidence of dengue and it is responsible for around a quarter of the deaths by dengue infection in the country [18]. Following the emergence of ZIKV in Brazil, the region concentrated about 70% of the cases of ZIKV-related congenital microcephaly [19]. The Northeast region also accounted for most reported cases of chikungunya during the epidemic that occurred after the introduction of CHIKV in Brazil in 2014 [20,21].

A previous study conducted during the peak or decline of the first Zika epidemic in Brazil reported around 70% of previous ZIKV infection among PW [22,23]. However, information on the frequency of arbovirus-related obstetric complications in high-risk pregnancy and childbirth care services in these areas is still scarce. Therefore, we carried out a prospective study to estimate the frequency of laboratory markers of active or recent infection of ZIKV, DENV, or CHIKV among PW hospitalized due to obstetric complications in a reference maternity hospital in this region. The study was also designed to investigate clinical and laboratorial features of arbovirus-related obstetric complications in this population. Here, we describe the frequency of laboratory markers of these infections and the signs and symptoms of arboviral disease reported by this population. We also compared the observed pattern of occurrence of these infections among the PW in relation to the data reported by the national arbovirus disease surveillance system for the same setting.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

The prospective study was carried out at the maternity ward of the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), a publicly funded reference hospital for assistance of high-risk pregnancy and childbirth, located in the city of Recife, the capital of Pernambuco state, Northeast region of Brazil. The city of Recife is a hyperendemic area of arbovirus transmission and it was considered the epicenter of outbreaks of Zika disease [24] and ZIKV-related microcephaly in Brazil [25]. During the study recruitment (October 2018 and May 2019), 8705 cases of dengue, 160 of Zika, and 675 of chikungunya were reported in the general population by the local surveillance system [26]. Moreover, a population-based serological survey conducted by our group in a similar period (August 2018 to February 2019) have found the prevalence of serological markers of recent ZIKV and CHIKV infection (IgM antibodies) of 1.2% (95% CI: 0.6–2.2%) and 4.4% (95% CI: 3.2–6.1%),

respectively, in the women at the reproductive age (15–49 years old, $n = 855$) living in this setting (data not published).

We consecutively enrolled PW with gestational age ≥ 27 weeks, aged ≥ 15 years, resident in the metropolitan area of Recife, and who were admitted to the maternity ward due to obstetric complications, regardless of having reported signs or symptoms of arboviral disease during the current pregnancy. Screening for DENV, CHIKV, or ZIKV infections are not included in the routine exams of the health unit, unless requested by the attending physician. Obstetric complications included were obstetrical bleeding, placental abruption, premature labor, premature amniorrhexis, chorioamnionitis, oligohydramnios, gestational diabetes, gestational hypertension, pre-eclampsia or eclampsia, and HELLP syndrome. We excluded those PW diagnosed with cancer, diabetes mellitus and chronic hypertension before the current pregnancy, HIV infection, syphilis, TORCH (Toxoplasmosis, Syphilis, Varicella Zoster, Rubella, Cytomegalovirus and Herpes simplex virus), autoimmune diseases, decompensated chronic heart disease, hemophilia A and B, Von Willebrand disease, and continued use of antiepileptic drugs.

2.2. Data Collection

The participant or their legal guardians (if under 18 years old or if not clinically able) were informed about the study goals, invited to participate, and asked to read and sign the informed consent form. All study participants had access to the results of the laboratory tests. The PW with molecular or serological markers of recent or acute ZIKV infection were immediately contacted by the research team and they were instructed to seek pediatric assistance for clinical evaluation of their babies. The protocol for this study was approved by the Research Ethics Committee of the Fiocruz Pernambuco (CAEE: 73121517.0.0000.5190) and IMP (CAEE: 73121517.0.3001.5201).

At the time of enrollment, sociodemographic (age, self-reported race/skin color, schooling, and family income) and clinical data (parity, maternal complications in previous pregnancies, prenatal care, type of obstetric complication in current pregnancy, and signs and symptoms suggestive of arbovirus infection) were obtained using a standardized questionnaire. Moreover, a maternal blood sample was obtained for laboratory investigation of arbovirus infection. Further clinical data and results of laboratory tests and imaging exams performed during hospitalization were extracted from the patient's medical records using a standardized form.

A second clinical assessment of the participants was performed 10 days after participant's admission to the study for collecting further clinical information, including signs or symptoms of arboviral disease following the first interview, and an additional venous blood sample. The diagnosis of obstetric complications provided by the medical assistants during hospitalization were reviewed by the research team based on case definition criteria (clinical and laboratory), established in clinical guidelines [27–36].

2.3. Laboratory Procedures

All maternal samples were screened for molecular and serological detection of DENV, ZIKV, and CHIKV infections. All laboratory procedures were conducted at the Virology Department (LaViTE) of Fiocruz Pernambuco.

The detection of DENV, ZIKV, and CHIKV specific genomes was performed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR). The presence of virus-specific RNA was first assessed in the PW samples collected at the time of enrollment. If positive, follow-up samples were also tested to assess viral RNA persistence. Viral RNA was extracted using the ReliaPrep™ Viral TNA Miniprep System (Promega Corporation, Madison, WI, USA) following the manufacturer's instructions. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) one-step, single reaction qRT-PCR Trioplex assay was performed for the concurrent detection of DENV, ZIKV, and CHIKV RNA in the PW samples [37]. Positive and undetermined results for any virus by the qRT-PCR Trioplex assay were further confirmed by an addi-

tional one-step qRT-PCR for the detection of DENV, ZIKV, or CHIKV RNA separately using primers and probes described by Magalhães and colleagues [21].

The detection of DENV and ZIKV IgM antibodies was conducted using the CDC IgM-capture ELISA following a protocol previously described [38]. All PW's samples were tested in parallel with ZIKV and DENV antigens to account for any potential flavivirus cross-reactivity. Samples were tested in duplicate, and the results were calculated as a ratio of the average optical density (OD) value of the test sample (P) divided by the average OD value of the negative control (N). P/N values of <2.0 were considered negative; >3.0, positive; and 2.0–3.0, equivocal. Positive results for both ZIKV and DENV antigens were considered as positive for ZIKV if the ZIKV P/N ratio was at least twice the DENV P/N ratio [38]. The detection of chikungunya IgM antibodies was assessed in all PW samples using a commercial ELISA IgM kit (Euroimmun, Lübeck, SH, Germany), following the manufacturer's protocol.

All PW samples with positive or inconclusive results for ZIKV, DENV, or CHIKV by IgM ELISA were tested by plaque reduction neutralization test (PRNT). Virus-specific neutralizing antibodies were assessed using a protocol described in detail elsewhere [14]. PRNT assays were performed using Vero cells and virus strains isolated in the study area: DENV-1 (BR-PE/97-42735), DENV-2 (BR-PE/95-3808), DENV-3 (BR-PE/02-95016), DENV-4 (BR-PE/12-008), ZIKV (BR-PE243/2015), and CHIKV (PB-302). The cutoff for positive PRNT was defined based on a 50% reduction in plaque counts (PRNT₅₀) in the lowest serum dilution tested (1:20). Neutralizing antibody titers for positive samples were calculated using a four-parameter nonlinear regression. Paired samples were assayed in parallel and a four-fold rise in neutralizing antibody titers between the samples was indicative of an acute infection. In addition to the PRNT, positive or inconclusive results for CHIKV by IgM ELISA were also tested for anti-CHIKV IgG antibodies using a commercial ELISA IgG kit (Euroimmun, Lübeck, SH, Germany) following the manufacturer's protocol.

Previous DENV exposure (DENV-specific IgG) was assessed in all PW samples collected at enrollment using a commercial indirect IgG ELISA (Alere, Waltham, MA, USA) that was performed according to the manufacturer's instructions.

2.4. Case Definition of Arbovirus Infection

PW with a positive qRT-PCR result for any of the viruses (DENV, ZIKV, or CHIKV) using the Trioplex assay and further confirmed by the in-house virus-specific qRT-PCR were considered as having an active arboviral infection (viremia). IgM or IgG seroconversion (negative in the first sample and positive in the second sample) or a four-fold rise in virus-specific neutralizing antibody titers between paired samples was also indicative of an active arbovirus infection (serological markers of active infection).

Patients were considered as having a recent arbovirus infection of ZIKV, DENV, or CHIKV if the virus-specific IgM assay was positive in the first or in the paired samples. ZIKV cases were further assayed through PRNT and were discarded if the PRNT results did not indicate a recent infection. Dual infections were defined as evidence of infection (concurrent or sequential) with more than one virus by PCR or IgM test.

We defined suspected cases of DENV, ZIKV, and CHIKV infection based on clinical criteria and according to World Health Organization (WHO) case definitions. Zika suspected cases were defined as the report of rash and/or fever and at least one of the following signs or symptoms: arthralgia, arthritis, or conjunctivitis [39]. Chikungunya suspected cases were defined as the report triad of fever, rash, and joint manifestations [40] while suspected dengue cases were defined as the report of fever with two of the following symptoms: severe headache, pain behind the eyes, muscle and joint pains, nausea, vomiting, swollen glands, and rash [41].

2.5. Data Analysis

Data were managed using REDCap electronic data capture tools [42] hosted at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Brazil. Data analysis was performed using Stata

tional one-step qRT-PCR for the detection of DENV, ZIKV, or CHIKV RNA separately using primers and probes described by Magalhães and colleagues [21].

The detection of DENV and ZIKV IgM antibodies was conducted using the CDC IgM-capture ELISA following a protocol previously described [38]. All PW's samples were tested in parallel with ZIKV and DENV antigens to account for any potential flavivirus cross-reactivity. Samples were tested in duplicate, and the results were calculated as a ratio of the average optical density (OD) value of the test sample (P) divided by the average OD value of the negative control (N). P/N values of <2.0 were considered negative; >3.0, positive; and 2.0–3.0, equivocal. Positive results for both ZIKV and DENV antigens were considered as positive for ZIKV if the ZIKV P/N ratio was at least twice the DENV P/N ratio [38]. The detection of chikungunya IgM antibodies was assessed in all PW samples using a commercial ELISA IgM kit (Euroimmun, Lübeck, SH, Germany), following the manufacturer's protocol.

All PW samples with positive or inconclusive results for ZIKV, DENV, or CHIKV by IgM ELISA were tested by plaque reduction neutralization test (PRNT). Virus-specific neutralizing antibodies were assessed using a protocol described in detail elsewhere [14]. PRNT assays were performed using Vero cells and virus strains isolated in the study area: DENV-1 (BR-PE/97-42735), DENV-2 (BR-PE/95-3808), DENV-3 (BR-PE/02-95016), DENV-4 (BR-PE/12-008), ZIKV (BR-PE243/2015), and CHIKV (PB-302). The cutoff for positive PRNT was defined based on a 50% reduction in plaque counts (PRNT₅₀) in the lowest serum dilution tested (1:20). Neutralizing antibody titers for positive samples were calculated using a four-parameter nonlinear regression. Paired samples were assayed in parallel and a four-fold rise in neutralizing antibody titers between the samples was indicative of an acute infection. In addition to the PRNT, positive or inconclusive results for CHIKV by IgM ELISA were also tested for anti-CHIKV IgG antibodies using a commercial ELISA IgG kit (Euroimmun, Lübeck, SH, Germany) following the manufacturer's protocol.

Previous DENV exposure (DENV-specific IgG) was assessed in all PW samples collected at enrollment using a commercial indirect IgG ELISA (Alere, Waltham, MA, USA) that was performed according to the manufacturer's instructions.

2.4. Case Definition of Arbovirus Infection

PW with a positive qRT-PCR result for any of the viruses (DENV, ZIKV, or CHIKV) using the Trioplex assay and further confirmed by the in-house virus-specific qRT-PCR were considered as having an active arboviral infection (viremia). IgM or IgG seroconversion (negative in the first sample and positive in the second sample) or a four-fold rise in virus-specific neutralizing antibody titers between paired samples was also indicative of an active arbovirus infection (serological markers of active infection).

Patients were considered as having a recent arbovirus infection of ZIKV, DENV, or CHIKV if the virus-specific IgM assay was positive in the first or in the paired samples. ZIKV cases were further assayed through PRNT and were discarded if the PRNT results did not indicate a recent infection. Dual infections were defined as evidence of infection (concurrent or sequential) with more than one virus by PCR or IgM test.

We defined suspected cases of DENV, ZIKV, and CHIKV infection based on clinical criteria and according to World Health Organization (WHO) case definitions. Zika suspected cases were defined as the report of rash and/or fever and at least one of the following signs or symptoms: arthralgia, arthritis, or conjunctivitis [39]. Chikungunya suspected cases were defined as the report triad of fever, rash, and joint manifestations [40] while suspected dengue cases were defined as the report of fever with two of the following symptoms: severe headache, pain behind the eyes, muscle and joint pains, nausea, vomiting, swollen glands, and rash [41].

2.5. Data Analysis

Data were managed using REDCap electronic data capture tools [42] hosted at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Brazil. Data analysis was performed using Stata

Program, version 15 (StataCorp., CollegeStation, TX, USA). Data were summarized and frequency distributions were displayed in tables and graphs. Descriptive statistics for categorical variables were presented as percentages, and continuous variables as mean \pm standard deviation (SD). The frequency distribution of the sociodemographic characteristics, arboviral infections, and associated clinical manifestations, as well as the profile of laboratory markers according to the type of arboviral infection, were analyzed. The temporal distribution (per epidemiological week) of the arboviral infections in the study population was described in relation to the incidence of reported cases of arbovirus disease (dengue, Zika, and chikungunya) in the general population of the study site, according to the national surveillance system [26]. Differences in the frequency of suspected Zika and chikungunya cases and in the frequency of signs and symptoms suggestive of arbovirus disease between infected and non-infected PW were analyzed by the Pearson Chi-square test, with a 5% significance level.

3. Results

From October 2018 to May 2019, 4516 PW were admitted to the maternity ward of IMIP. Out of 4263 (94.4%) women diagnosed with obstetric complications at the hospital admission, 806 (19%) met the inclusion criteria for this study. In total, 26 PW were excluded after clinical review by the research team and 780 were included in this study (Figure 1). Among the 780 participants enrolled, 728 (93.3%) completed the study protocol and had paired blood samples collected.

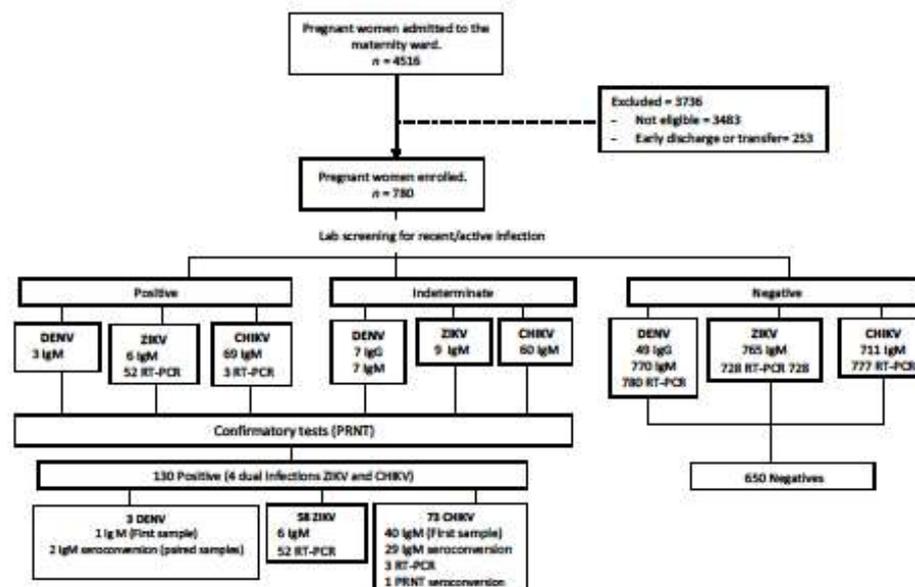


Figure 1. Flowchart of the study population.

Table 1 shows the main sociodemographic and clinical characteristics of the participants. Pregnant women were mainly young (median age 26.5, range 15–47) and with self-reported mixed skin color (61.1%). Most participants had completed high school or university (48%) and they had a monthly family income of less than two minimum wages (82.8%). Gestational age ranged from 26 to 42 weeks (median 38), and most women had prenatal follow-up (97.2%) and a single pregnancy (91.3%). Most obstetric complications

were hypertension disorders (60.1%), followed by premature labor or childbirth (14.1%), and gestational diabetes (12.6%) (Table 1).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics and arbovirus immune status of the study population.

Characteristic	(n = 780) ^a
<i>Sociodemographic</i>	
Age (in years), mean (\pm SD)	26.5 (3.6)
Self-reported Race/skin color, n (%)	
Mixed	480 (61.7)
White	157 (20.2)
Black	141 (18.1)
Family income (in minimum wages)	
<2	640 (82.8)
>2	133 (17.2)
Schooling, n (%)	
Illiterate/Elementary	186 (23.8)
High school/Higher Education	594 (76.2)
<i>Clinical</i>	
Gestational age (in weeks) at admission, mean (\pm SD)	36.9 (\pm 3.2)
Obstetric complication in previous pregnancy, n (%) ^b	221 (45.9)
Prenatal consultation in the current pregnancy, n (%)	758 (97.2)
Pregnancy, n (%)	
Single	751(96.3)
Multiple	29 (3.7)
Type of obstetric complication, n (%)	
Hypertensive disorder of pregnancy ^c	469 (60.1)
Gestational diabetes	98 (12.6)
Preterm labor/premature birth	110 (14.1)
HELLP syndrome (complete/incomplete)	35 (4.5)
Others ^d	68 (8.7)
<i>Arbovirus infection status, n (%)</i>	
Previous DENV infection (IgG positives)	726 (93.1)
Active/recent DENV infection ^e	3 (0.4)
Active/recent ZIKV infection ^e	54 (6.9)
Active/recent CHIKV ^e	69 (8.8)
Dual active/recent infection (CHIKV and ZIKV)	4 (0.5)

^a Numbers may vary due to missing values; ^b 481 multiparous pregnant women; ^c gestational hypertension, pre-eclampsia, or eclampsia; ^d obstetrical bleeding, oligohydramnios, chorioamnionitis, placenta abruption, and premature amniorrhexis. ^e qRT-PCR positive in the first sample and/or IgM or IgG (PRNT) seroconversion.

Out of 780 PW screened, 16.6% (95% CI: 14.2–19.5%) had laboratory markers of recent or active arbovirus infection (ZIKV, CHIKV, and/or DENV); 9.4% (95% CI: 7.4–11.7%) CHIKV infections and 7.4% (95% CI: 5.7–9.7%) ZIKV infections. Only three PW (0.38%) had

a recent DENV infection (95% CI: 0.1–1.2%) and 93.1% (95% CI: 91.1–94.7%) had previous exposure serological markers (anti-DENV IgG).

Figure 2 shows the temporal distribution of the frequency of ZIKV and CHIKV infections in the study population and the incidence of reported cases of dengue, Zika, and chikungunya disease in the study setting, according to the passive surveillance system during the study period (from October 2018 to May 2019). The frequency of ZIKV and CHIKV infection among PW remained relatively constant over the period, although there was an increase in the incidence of reported cases of arboviruses, mainly dengue, from March 2019 (11th epidemiological week), in the general population of the study area, according to the official surveillance system.

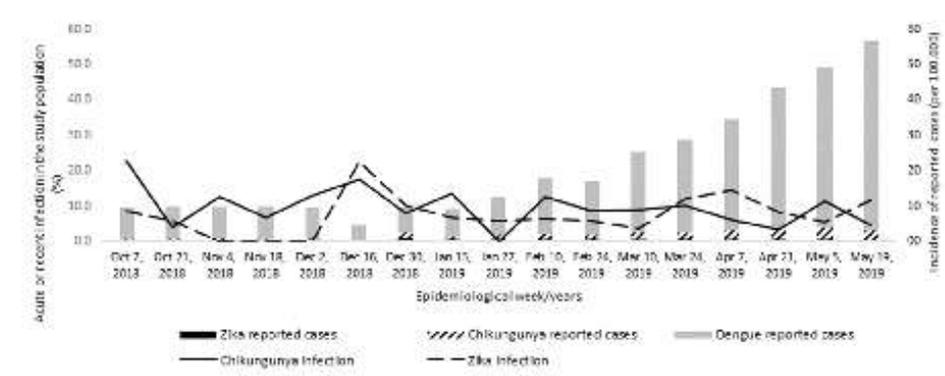


Figure 2. Temporal distribution of the ZIKV and CHIKV active or recent infection among screened pregnant women (lines) and incidence of arbovirus cases reported by the official surveillance system (bars) [26] from Recife, Pernambuco, October 2018 to May 2019.

Among the 130 PW infected by arbovirus, 54 (41.5%) were infected by ZIKV, 3 (2.3%) by DENV, 69 (53.1%) by CHIKV and 4 (3.1%) had dual infections by CHIKV and ZIKV. Most cases (64.9%) had active infections (circulating viral RNA and/or seroconversion). ZIKV infections were mainly detected by molecular assays (89.6%), while CHIKV infections were mainly confirmed by serological tests (95.9%). All DENV infections ($n = 3$) were detected by seroconversion (Table 2).

Table 2. Distribution of ZIKV and CHIKV mono and dual infection according to the case definition (active or recent) and laboratory assays.

Laboratorial Evidence	Arbovirus Infection			Total ($n = 130$) ^c
	Mono-Infection ZIKV ($n = 54$)	CHIKV ($n = 69$)	Dual-Infection ZIKV + CHIKV ($n = 4$)	
Case definition, n (%)				
Active infection ^a	49 (90.7)	30 (43.5)	3 (75.0)	84 (64.6)
Recent infection ^b	5 (9.2)	39 (56.5)	1 (25.0)	46 (35.4)
Laboratorial assays, n (%)				
qRT-PCR positive (first sample)	48 (88.8)	2 (2.9)	-	-
Specific IgM positive (first sample)	5 (9.2)	39 (56.5)	-	-
qRT-PCR positive (first sample) and IgM seroconversion (paired samples)	1 (1.8)	0 (0.0)	-	-
IgM and/or IgG seroconversion (paired samples)	0 (0.0)	28 (40.6)	-	-
ZIKV and CHIKV qRT-PCR positives (first sample)	-	-	1 (25.0)	-
ZIKV qRT-PCR positive and CHIKV IgM seroconversion	-	-	2 (50.0)	-
ZIKV and CHIKV IgM positive (first sample)	-	-	1 (25.0)	-

^a qRT-PCR positive in the first sample and/or IgM or IgG seroconversion (PRNT); ^b qRT-PCR negative and IgM positive in the first or paired samples; ^c including these cases of DENV mono-infection.

A total of 10 participants were ZIKV qRT-PCR positives in the paired samples. Six of these participants had a time interval between samples collection higher than 15 days, indicating persistence of ZIKV viral RNA in the plasma. Among those, the period of persistence of viremia after delivery varied from 19 to 29 days (median = 25.6 days). One out of these six PW had reported symptoms suggestive of arbovirus (fever and myalgia) in the first trimester of gestation.

Table 3 shows the frequency distribution of the suspected cases according to the WHO case definition, clinical signs and symptoms of arbovirus disease reported by PW and the main obstetrical complications according to the active/recent infection status (CHIKV or ZIKV). No statistically significant differences were found regarding the frequency of symptoms and obstetrical complications between arbovirus infected and uninfected PW. Less than 5% of those women infected were classified as suspected cases based on the WHO case definitions for Zika and chikungunya. Around 14% of the PW reported arthralgia, with a higher frequency of these symptoms being reported among the CHIKV infection, when compared to the ZIKV infected (18.8% versus 7.4%), although without statistically significant differences.

Table 3. Characteristics of pregnant women with active/recent ZIKV or CHIKV infection and those uninfected according to the reported symptoms and obstetric complications in a high-risk maternity hospital in Northeastern Brazil.

Clinical Characteristics	ZIKV (n = 54)	CHIKV (n = 69)	Uninfected (n = 650)	p Value ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Self-Reported Signs and Symptoms</i>				
Suspected cases (WHO case definition) ^b	2 (3.7)	3 (4.3)	32 (4.9)	0.914
Acute febrile episodes	7 (12.9)	8 (11.6)	111 (17.1)	0.503
Rash	3 (5.5)	6 (8.7)	31 (4.8)	0.420
Arthralgia	4 (7.4)	13 (18.8)	97 (14.9)	0.285
Fever and/or rash	10 (18.5)	11 (15.9)	129 (19.8)	0.802
Zika, Dengue, or Chikungunya in current pregnancy	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (0.3)	-
<i>Obstetrical complications^c</i>				
Hypertensive disorder of pregnancy	30 (57.7)	42 (60.9)	390 (60.0)	0.983
Gestational diabetes	8 (15.4)	7 (10.1)	82 (12.6)	0.749
Preterm labor/premature birth	7 (13.4)	11 (15.9)	91 (14.0)	0.792
HELLP syndrome (complete/incomplete)	3 (5.8)	4 (5.8)	28 (4.3)	0.792
Others	4 (7.7)	5 (7.2)	59 (9.1)	0.862

^a Chi-square test (2 degree of freedom); ^b case definition: Zika suspected case WHO, 2016 [39]; rash and/or fever and at least one of these signs or symptoms: arthralgia, arthritis, or conjunctivitis. Chikungunya suspected case [40]: triad of fever, rash, and joint manifestations. ^c Four PW with ZIKV and CHIKV co-infection and two with active ZIKV infection after delivery were excluded.

4. Discussion

This study was conducted two years after the Zika and chikungunya epidemic in a hyperendemic setting, considered the epicenter of the Zika epidemic in Brazil (24). We found that around 17% of the PW with obstetric complications had laboratory markers of active or recent arbovirus infections (CHIKV, ZIKV, or DENV) at the time of hospitalization.

Recent CHIKV and ZIKV infection were the most frequent infections detected in this study population. Note that, the clinical suspicion of obstetric complication attributed to maternal arbovirus infection was not raised by the clinical staff in all cases, which were only identified after exhaustive laboratory investigation using different diagnostic methods.

At enrollment, 9.4% of the PW had laboratorial evidence of CHIKV infection, mainly detected by serological tests in one or in paired samples, while 7.4% of the PW had evidence of ZIKV infection, most detected by molecular assays. Recent DENV was the least frequent infection detected in this population, in line with the high prevalence of DENV-immune response found in our population (93.1%) and also with the results of other studies conducted in the same setting [14,16]. Surprisingly, the incidence of ZIKV infection of 7% observed in our study was similar to that observed in a prospective cohort study conducted in PW with obstetric complications during the peak of the epidemic in the city of Jundiaí, Southeast region of Brazil [43]. These results call attention to the maintenance of high levels of exposure to arbovirus infection in PW in our region, three years after the occurrence of the Zika and chikungunya epidemics.

The case frequency of arbovirus infection among PW, especially CHIKV and ZIKV, remained constant throughout the study period, confirming the co-circulation of the three viruses in the region and warning for the potential risk to the health of PW and their infants. This result is in accordance with that reported by the local surveillance system that show the co-circulation of the three viruses after two years of the epidemic in the study setting. However, contrary to what was observed in our study, most reported case incidence occurred at the expense of dengue instead of Zika and chikungunya. The incidence of reported cases, most confirmed by clinical and epidemiological criteria, suggests a possible underreporting of cases of Zika and chikungunya, due to the difficulty in differentiating these infections in areas of co-circulation of different viruses solely based on these criteria. These data demonstrate the limitations of using a passive surveillance system as a basis for investigation and for the clinical decision in the face of events potentially attributed to arbovirus infections in PW or newborns. This alert applies to both endemic and non-endemic countries, as reported in previous articles [44,45].

In our study, around 90% of the Zika infection are confirmed by the detection of viral RNA. Furthermore, out of ten ZIKV cases with positive qRT-PCR results in paired samples, six women showed evidence of viral RNA persistence in the plasma with a median detection of ZIKV RNA of 25 days. The viral RNA persistence found among our study population is in consonance with previous studies showing prolonged detection of ZIKV RNA in body fluids of symptomatic and asymptomatic ZIKV infected individuals, including PW [46,47]. Previous studies have reported a median time to loss of ZIKV RNA detection of around 10 and 14 days in plasma or serum samples of asymptomatic and symptomatic ZIKV infected patients, respectively [48]. More significantly, several case reports and prospective studies have demonstrated a longer time-to-loss of ZIKV RNA detection in samples of PW [46,49–51]. A prospective cohort study conducted in Puerto Rico reported a median detection of ZIKV RNA in serum around 3-fold longer among PW than non-pregnant women [46].

The prolonged ZIKV RNA detection in PW has been associated to the replication and persistence of ZIKV in placental trophoblasts and in the fetus that may act as a viral reservoir leading to the transfer of placenta or fetus-derived genetic material into the maternal circulation [52]. Moreover, changes in the immune response that occur in the distinct stages of gestation have also been suggested as a possible reason for the delayed viral clearance during pregnancy [53,54]. However, the mechanism underlying the longer time-to-loss of ZIKV RNA detection in PW and the persistence of RNA detection after delivery remain unknown. Further studies investigating whether this persistence is still the result of immunological changes in the postpartum period are needed to elucidate this question.

In contrast with the cases of ZIKV infection, nearly all CHIKV infection cases were confirmed by IgM and/or IgG seroconversion. Only three cases of CHIKV infections were

confirmed by RNA viral detection. This result is consistent with a previous study analyzing ZIKV and CHIKV shedding and the kinetics of virus-specific antibodies in a cohort of Brazilian patients [55]. Bozza et al. demonstrated that although CHIKV viral loads are initially much higher than those observed in ZIKV infections, CHIKV RNA decline sharply to low levels following infection. The kinetics of IgM antibodies also differed between ZIKV and CHIKV infected patients. While the frequency of IgM seroconversion among ZIKV infected patients was low ($\approx 30\%$), CHIKV infected patients showed 100% of IgM seroconversion [55]. In addition, recent studies have reported extended duration of anti-CHIKV IgM detection for up to 18 months post-infection [13]. However, this represents only a relatively small fraction of CHIKV-infected patients ($< 8\%$) [56]. Thus, it is reasonable to speculate that the differences in the serological and molecular profile of CHIKV and ZIKV infections observed in our study might be related to the distinct patterns of viral RNA persistence, with longer persistence of ZIKV RNA among PW, and differences in IgM kinetics between these viruses. Finally, these results reinforce the extreme difficulty in establishing a definitive diagnosis of infection by ZIKV, even in symptomatic women, as demonstrated in an earlier study conducted in the same study setting [16].

In our study, less than 5% ZIKV or CHIKV infected PW were classified as suspected cases, according to WHO case definition [39,40] and around 80% did not report clinical symptoms of arbovirus disease during pregnancy. Clinical symptoms commonly associated with arbovirus diseases, such as fever or rash, were reported by 18.5% and 15.9% of ZIKV and CHIKV infected PW, respectively, similar frequency to those found in these recent studies with PW [11,57]. There were no differences in the frequency of symptoms reported by infected PW compared to uninfected PW, suggesting that most of these cases are not detected by surveillance systems and health care services.

Similar results were observed in recent prospective studies that estimated ZIKV infection in PW in French Guiana [11] and Brazil [57], confirming the low accuracy of these clinical indices in the diagnosis of arbovirus-related obstetric complications in endemic areas.

Regarding obstetric complications, we highlight, in our study, that PW were recruited from a high-risk maternity hospital, with a high frequency of cases of hypertensive disorder of pregnancy and gestational diabetes, and others reported as obstetric complications, as expected. An interesting result is that the frequencies of these adverse events during pregnancy were similar between PW with active/recent ZIKV or CHIKV infection and uninfected PW. Our findings are in line with other cohort of ZIKV infection PW conducted in Rio de Janeiro [58], and another study conducted in Jundiaí, Sao Paulo [43], that could not differentiate a specific arbovirus-related obstetric complication in this population.

A limitation of our study is the absence of a comparison group of PW without obstetric complications, which would enable the analysis of the magnitude of association between arbovirus infection and obstetric complications. Nonetheless, our study provided relevant information about the burden of arboviruses infection among PW with complications potentially associated with maternal arbovirus infection during pregnancy in an area of high arbovirus transmission. Furthermore, our cohort differs from most previous reports of arbovirus-related complications in PW, which were restricted to those presenting symptomatic arbovirus disease, such as fever and/or rash. Our study enabled the characterization of the profile of laboratory markers of infection in paired samples, by combining multiple tests (qRT-PCR, ELISA, and PRNT). Finally, the persistence of ZIKV RNA detection during pregnancy and in the postpartum period reinforces the need for further studies to elucidate the mechanisms of prolonged ZIKV viremia in this population.

5. Conclusions

Our findings highlight the need for laboratory screening of arboviral infections in PW with complications throughout pregnancy and during childbirth, among those who reside in or travel to endemic areas. The creation of sentinel maternity hospitals, in order to monitor the arboviruses transmission and the adverse outcomes associated with these infections in PW and their infants, by clinical and laboratory screening, could be a useful

measure to raise awareness on the increase in arboviral transmission and to guide decisions in clinical practice and public health, which can contribute for avoiding maternal and neonatal deaths. These findings should be considered when making future changes in the policies of epidemiological surveillance in PW. Finally, the development of highly accurate point-of-care tests that enable the early detection of arbovirus infection among PW with obstetric events, potentially associated with arboviral infections in high-risk pregnancy and childbirth care services from endemic areas, is important.

Author Contributions: Conceptualization, IJ.A.A.J., L.K., M.d.F.P.M.A., C.M.Y.M., P.M.S.C. and C.B.; Data curation, IJ.A.A.J., M.A.S., Y.L.S., A.B.G.G., G.D.M.A., R.O.P., C.A.M.C.d.A., M.A.L.S., P.A.S.O., M.Y.C., P.M.S.C. and C.B.; Formal analysis, IJ.A.A.J., Y.L.S., G.D.M.A., M.A.L.S., P.A.S.O., M.Y.C., R.F.O.F., C.M.Y.M., P.M.S.C. and C.B.; Funding acquisition, IJ.A.A.J., M.d.F.P.M.A., C.M.Y.M. and C.B.; Investigation, IJ.A.A.J., L.K., M.A.S., Y.L.S., A.B.G.G., G.D.M.A., R.O.P., C.A.M.C.d.A., M.A.L.S., P.A.S.O. and P.M.S.C.; Methodology, IJ.A.A.J., L.K., R.O.P., C.A.M.C.d.A., M.d.F.P.M.A., M.Y.C., E.Y.A.M.J., C.M.Y.M., P.M.S.C. and C.B.; Project administration, M.A.S. and C.B.; Resources, R.F.O.F.; Supervision, IJ.A.A.J., L.K., R.F.O.F. and P.M.S.C.; Validation, R.F.O.F. and C.B.; Writing—original draft, IJ.A.A.J., M.A.S., M.d.F.P.M.A., E.Y.A.M.J., P.M.S.C. and C.B.; Writing—review & editing, IJ.A.A.J., L.K., M.A.S., A.B.G.G., G.D.M.A., M.A.L.S., M.d.F.P.M.A., M.Y.C., E.Y.A.M.J., R.F.O.F., C.M.Y.M., P.M.S.C. and C.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received financial support from The Program for Excellence in Research (PROEP-FIOCRUZ) (grant number 400757/2019-2). IJ.A.A.J. is funded by Science and Technology Support Foundation of Pernambuco (FACEPE)(scholarship IBPG-1761-4.06/16). Brazilian National Council for Scientific and Technological Development provided partial financial support to C.M.Y.M. (scholarship 308974/2018-2), M.d.F.P.M.A. (scholarship 301905/2017-7) and C.B. (scholarship 303953/2018-7).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (CAEE: 73121517.0.0000.5190, process number 2.269.188) in September 12, 2017.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Mothers who agreed to participate in the study, health professionals from IMIP, the FIOCRUZ clinical research group on infectious diseases and the support team for data collection and laboratory analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- World Health Organization. Vector-Borne Diseases. WHO Factsheet 387. 2020. Available online: https://extranet.who.int/kobe_centre/sites/default/files/pdf/vbdfactsheet.pdf (accessed on 25 December 2020).
- Bhatt, S.; Gething, P.W.; Brady, O.J.; Messina, J.P.; Farlow, A.W.; Moyes, C.L.; Drake, J.M.; Brownstein, J.S.; Hoen, A.G.; Sankoh, O.; et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* **2013**, *496*, 504–507. [CrossRef]
- Paixão, E.S.; Teixeira, M.G.; Rodrigues, L.C. Zika, chikungunya and dengue: The causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ Glob Health* **2018**, *3* (Suppl. 1), e000530. [CrossRef]
- Mayer, S.V.; Tesh, R.B.; Vasilakis, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Trop.* **2017**, *166*, 155–163. [CrossRef]
- Pan American Health Organization. Chikungunya: Communicable Diseases and Health Analysis World Health Organization. 2020. Available online: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5927&Itemid=40931&lang=en (accessed on 18 January 2021).
- Charlier, C.; Beaudoin, M.-C.; Couderc, T.; Lortholary, O.; Lecuit, M. Arboviruses and pregnancy: Maternal, fetal, and neonatal effects. *Lancet Child Adolesc. Health* **2017**, *1*, 134–146. [CrossRef]
- Pouliot, S.H.; Xiong, X.; Harville, E.; Paz-Soldan, V.; Tomashek, K.M.; Breart, G.; Buekens, P. Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet. Gynecol. Surv.* **2010**, *65*, 107–118. [CrossRef]

8. Nithiyanantham, S.F.; Badawi, A. Maternal infection with Zika virus and prevalence of congenital disorders in infants: Systematic review and meta-analysis. *Can. J. Public Health* **2019**, *110*, 638–648. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Contopoulos-Ioannidis, D.; Newman-Lindsay, S.; Chow, C.; Labeaud, A.D. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12*, e0006510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Chibuzue, E.C.; Tirado, V.; Lopes, K.D.S.; Balogun, O.O.; Yakemoto, Y.; Swa, Y.; Dagvadorj, A.; Nagata, C.; Morisaki, N.; Menendez, C.; et al. Zika virus infection in pregnancy: A systematic review of disease course and complications. *Reprod. Health* **2017**, *14*, 28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Flamand, C.; Fritzell, C.; Matheus, S.; Dueymes, M.; Carles, G.; Favre, A.; Enfissi, A.; Adde, A.; Demar, M.; Kazanji, M.; et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: Systematic monitoring in French Guiana, 2016. *Eurosurveillance* **2017**, *22*, 44. [[CrossRef](#)]
12. Goncalves, A.; Peeling, R.W.; Chu, M.C.; Gubler, D.J.; de Silva, A.M.; Harris, E.; Murtagh, M.; Chua, A.; Rodriguez, W.; Kelly, C.; et al. Innovative and New Approaches to Laboratory Diagnosis of Zika and Dengue: A Meeting Report. *J. Infect. Dis.* **2018**, *217*, 1060–1068. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Natrajan, M.S.; Rojas, A.; Waggoner, J.J. Beyond Fever and Pain: Diagnostic Methods for Chikungunya Virus. *J. Clin. Microbiol.* **2019**, *57*, e00350-19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Castanha, P.M.S.; Souza, W.V.; Braga, C.; Araújo, T.V.B.D.; Ximenes, R.A.A.; Maria de Fátima, P.M.; Montarroyos, U.R.; Miranda-Filho, D.B.; Cordeiro, M.T.; Dhalia, R.; et al. Perinatal analyses of Zika- and dengue virus-specific neutralizing antibodies: A microcephaly case-control study in an area of high dengue endemicity in Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Eppes, C.; Rac, M.; Dunn, J.; Versalovic, J.; Murray, K.O.; Suter, M.A.; Cortes, M.S.; Espinoza, J.; Seferovic, M.D.; Lee, W.; et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: Key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2017**, *216*, 209–225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ximenes, R.A.A.; Miranda-Filho, D.B.; Brickley, E.B.; Montarroyos, U.R.; Martelli, C.M.T.; Araújo, T.V.B.; Rodrigues, L.C.; de Souza, W.V.; da Silva Castanha, P.M.; França, R.F.; et al. Zika virus infection in pregnancy: Establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2019**, *13*, e0007763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Faes, R.C.; Souza, K.P.; Anez, G.; Rios, M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *Biomed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 321873. [[CrossRef](#)]
18. Do Carmo, R.F.; Silva Júnior, J.V.J.; Pastor, A.F.; De Souza, C.D.F. Spatiotemporal dynamics, risk areas and social determinants of dengue in Northeastern Brazil, 2014–2017: An ecological study. *Infect. Dis. Poverty* **2020**, *9*, 153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. França, G.V.A.D.; Pedi, V.D.; Garcia, M.H.D.O.; Carmo, G.M.I.D.; Leal, M.B.; Garcia, L.P. Congenital syndrome associated with Zika virus infection among live births in Brazil: A description of the distribution of reported and confirmed cases in 2015–2016. *Epidemiol. Seru. Saude* **2018**, *27*, e2017473.
20. Brito, C.A.A. Alert: Severe cases and deaths associated with Chikungunya in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2017**, *50*, 585–589. [[CrossRef](#)]
21. Magalhaes, T.; Braga, C.; Cordeiro, M.T.; Oliveira, A.L.S.; Castanha, P.M.S.; Maciel, A.P.R.; Amancio, N.M.; Gouveia, P.N.; Peixoto-da-Silva, V.J., Jr.; Peixoto, T.F.; et al. Zika virus displacement by a chikungunya outbreak in Recife, Brazil. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2017**, *11*, e0006055. [[CrossRef](#)]
22. De Araújo, T.V.B.; Rodrigues, L.C.; De Alencar Ximenes, R.A.; De Barros Miranda-Filho, D.; Montarroyos, U.R.; De Melo, A.P.L.; Valongueiro, S.; Souza, W.V.; Braga, C.; Brandão Filho, S.P.; et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: Preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 1356–1363. [[CrossRef](#)]
23. Duarte, A.O.; Oliveira, J.V.; Carvalho, T.C.X.; Pessoa, L.B.; Filho, C.M.; Lima, J.G.S.; Carvalho, D.A.; Dos Santos, D.C.; Santos, C.S.; Pessoa, R.; et al. Maternal and congenital infections arising from Zika, dengue and Chikungunya arboviruses in Salvador, Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2020**, *114*, 222–225. [[CrossRef](#)]
24. Costa, L.C.; Veiga, R.V.; Oliveira, J.F.; Rodrigues, M.S.; Andrade, R.F.S.; Paixão, E.S.; Teixeira, M.G.; Costa, M.D.; Cardim, L.L.; Carmo, E.H.; et al. New Insights on the Zika Virus Arrival in the Americas and Spatiotemporal Reconstruction of the Epidemic Dynamics in Brazil. *Viruses* **2020**, *13*, 12. [[CrossRef](#)]
25. Albuquerque, M.D.F.P.M.D.; Souza, W.V.D.; Araújo, T.V.B.; Braga, M.C.; Miranda Filho, D.D.B.; Ximenes, R.A.D.A.; de Melo Filho, D.A.; Brito, C.A.; Valongueiro, S.; Melo, A.P.; et al. The microcephaly epidemic and Zika virus: Building knowledge in epidemiology. *Cad. Saude Publica* **2018**, *34*, e00069018.
26. Brazilian Ministry of Health. National Surveillance System for Notifiable Diseases (SINAN); Sinan-Net. 2019. Available online: <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan-net> (accessed on 25 January 2020).
27. Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* **2017**, *130*, e168–e186. [[CrossRef](#)]
28. Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol.* **2018**, *131*, e1–e14.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* **2019**, *133*, 1.
30. Elsasser, D.A.; Ananth, C.V.; Prasad, V.; Vintzileos, A.M. Diagnosis of placental abruption: Relationship between clinical and histopathological findings. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2010**, *148*, 125–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

31. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger, B.E.; Gabbe, S.G.; Persson, B.; Buchanan, T.A.; Catalano, P.A.; Damm, P.; Dyer, A.R.; De Leiva, A.; Hod, M.; et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 676–682. [CrossRef] [PubMed]
32. Dubil, E.A.; Magann, E.F. Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. *Australas J. Ultrasound Med.* **2013**, *16*, 62–70. [CrossRef] [PubMed]
33. Fahey, J.O. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: A review of the literature. *J. Midwifery Womens Health* **2008**, *53*, 227–235. [CrossRef] [PubMed]
34. Sibai, B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet. Gynecol.* **2004**, *103*, 981–991. [CrossRef]
35. Basurko, C.; Everhard, S.; Matheus, S.; Restrepo, M.; Hilderal, H.; Lambert, V.; Boukhari, R.; Duvernois, J.P.; Favre, A.; Valmy, L.; et al. A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0202005. [CrossRef] [PubMed]
36. Engle, W.A. A recommendation for the definition of “late preterm” (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin. Perinatol.* **2006**, *30*, 2–7. [CrossRef] [PubMed]
37. Waggoner, J.J.; Gresh, L.; Mohamed-Hadley, A.; Ballesteros, G.; Davila, M.J.V.; Yellez, Y.; Sahoo, M.K.; Balmaseda, A.; Harris, E.; Pinsky, B.A. Single-Reaction Multiplex Reverse Transcription PCR for Detection of Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses. *Emerg. Infect. Dis.* **2016**, *22*, 1295–1297. [CrossRef]
38. Cordeiro, M.T.; Brito, C.A.; Pena, L.J.; Castanha, P.M.; Gil, L.H.; Lopes, K.G.; Dhalia, R.; Meneses, J.A.; Ishigami, A.C.; Mello, L.M.; et al. Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated with Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates with Congenital Disease. *J. Infect. Dis.* **2016**, *214*, 1897–1904. [CrossRef] [PubMed]
39. World Health Organization. *Zika Virus Disease: Interim Case Definitions*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016; Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204381> (accessed on 25 December 2020).
40. World Health Organization. *Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2008; Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205178/B3234.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed on 25 December 2020).
41. World Health Organization. *Dengue and Severe Dengue*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue-2020> (accessed on 25 December 2020).
42. Harris, P.A.; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.; Conde, J.G. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* **2009**, *42*, 377–381. [CrossRef] [PubMed]
43. Sanchez Clemente, N.; Brickley, E.B.; Paixão, E.S.; De Almeida, M.F.; Gazeta, R.E.; Vedove llo, D.; Rodrigues, L.C.; Witkin, S.S.; Passos, S.D. Zika virus infection in pregnancy and adverse fetal outcomes in São Paulo State, Brazil: A prospective cohort study. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 12673. [CrossRef] [PubMed]
44. Bautista, L.E.; Herrera, V.M. An assessment of public health surveillance of Zika virus infection and potentially associated outcomes in Latin America. *BMC Public Health* **2018**, *18*, 656. [CrossRef]
45. Piltch-Loeb, R.; Kraemer, J.; Lin, K.W.; Stoto, M.A. Public Health Surveillance for Zika Virus: Data Interpretation and Report Validity. *Am. J. Public Health* **2018**, *108*, 1358–1362. [CrossRef]
46. Lozier, M.J.; Rosenberg, E.S.; Doyle, K.; Adams, L.; Klein, L.; Munoz-Jordan, J.; Alvarado, L.I.; Sharp, T.M.; Paz-Bailey, G. Prolonged Detection of Zika Virus Nucleic Acid Among Symptomatic Pregnant Women: A Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 624–627. [CrossRef]
47. Mansuy, J.M.; Mengelle, C.; Pasquier, C.; Chapuy-Regaud, S.; Delobel, P.; Martin-Blondel, G.; Izopet, J. Zika Virus Infection and Prolonged Viremia in Whole-Blood Specimens. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, 863–865. [CrossRef]
48. Gabriela, P.B.; Rosenberg Eli, S.; Kate, D.; Jorge, M.J.; Santiago Gilberto, A.; Liom, K.; Janice, P.P.; Medina Freddy, A.; Waterman Stephen, H.; Adams Laura, E.; et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids—Final Report. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1234–1243.
49. Driggers, R.W.; Ho, C.Y.; Korhonen, E.M.; Kuivanen, S.; Jaaskelainen, A.J.; Smura, T.; Rosenberg, A.; Hill, D.A.; DeBiasi, R.L.; Vezina, G.; et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 2142–2151. [CrossRef]
50. Meaney-Delman, D.; Oduyeb, Y.; Polen, K.N.D.; White, J.L.; Bingham, A.M.; Slavinski, S.A.; Heberlein-Larson, L.; St George, K.; Rakeman, J.L.; Hills, S.; et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstet. Gynecol.* **2016**, *128*, 724–730. [CrossRef] [PubMed]
51. Fontaine, A.; De Laval, F.; Belleoud, D.; Briolant, S.; Matheus, S. Duration of Zika Viremia in Serum. *Clin. Infect. Dis.* **2018**, *67*, 1143–1144. [CrossRef]
52. Bhatnagar, J.; Rabeneck, D.B.; Martinez, R.B.; Reagan-Steiner, S.; Ermias, Y.; Estetter, L.B.; Suzuki, T.; Ritter, J.; Keating, M.K.; Hale, G.; et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, *23*, 405–414. [CrossRef] [PubMed]
53. Mor, G.; Aldo, P.; Alvero, A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat. Rev. Immunol.* **2017**, *17*, 469–482. [CrossRef] [PubMed]

54. Kourtis, A.P.; Read, J.S.; Jamieson, D.J. Pregnancy and infection. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1077. [[CrossRef](#)]
55. Bozza, F.; Moreira-Soto, A.; Rockstroh, A.; Fischer, C.; Nascimento, A.; Calheiros, A.; Drosten, C.; Bozza, P.T.; Souza, T.M.; Ulbert, S.; et al. Differential Shedding and Antibody Kinetics of Zika and Chikungunya Viruses, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **2019**, *25*, 311. [[CrossRef](#)]
56. Chua, C.-L.; Sam, I.C.; Chiam, C.-W.; Chan, Y.-F. The neutralizing role of IgM during early Chikungunya virus infection. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0171989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Sanchez Clemente, N.; Brickley, E.; Furquim De Almeida, M.; Witkin, S.; Duarte Passos, S. Can Zika Virus Infection in High Risk Pregnant Women Be Differentiated on the Basis of Symptoms? *Viruses* **2020**, *12*, 1263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Brasil, P.; Pereira, J.P., Jr.; Moreira, M.E.; Nogueira, R.M.R.; Damasceno, L.; Wakimoto, M. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 2321–2334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

APÊNDICE G – DEFINIÇÕES OPERACIONAIS DAS COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Definições operacionais das complicações obstétricas	
Complicações maternas	Definição
Hemorragia (ACOG, 2017).	<p>Pré parto: Sangramento do trato genital após a 20^a semana de gravidez e antes do início do trabalho de parto, definido por perda sanguínea: Leve - inferior a 50 ml que estabilizou; OU Grave -50-1000 ml, sem sinais de choque clínico; OU Maciça - superior a 1000 ml e / ou sinais de choque clínico.</p> <p>Pós-parto: Sangramento do trato genital após o parto, definido por: Perda sanguínea > 500 ml após parto vaginal; OU Perda sanguínea > 1000 ml nas primeiras 24 horas após a cesária (incluindo a perda intraparto); OU Perda sanguínea pelo trato genital capaz de causar instabilidade hemodinâmica (sinais e sintomas de hipovolemia, como taquicardia e hipotensão); OU Queda de 10% do hematócrito realizado no exame pré e pós-parto.</p>
Descolamento prematuro de placenta (ELSASSER <i>et al.</i> ,2010).	<p>Início abrupto de sangramento vaginal leve a moderado após a 20^a semana de gestação associado à presença de algumas das seguintes manifestações clínicas: Dor abdominal e /ou nas costas E/OU; Contrações uterinas hipertônicas E/OU; Sensibilidade uterina E/OU; Anormalidades da frequência cardíaca fetal (FCF) ou morte fetal intra-uterina e/ou coagulação intravascular disseminada</p>
Trabalho de parto prematuro/Parto prematuro (ENGLE, 2006) (BASURKO <i>et al.</i> ,2018)	<p>Parto ou trabalho de parto iniciado antes da 37^a semana e após 22^a semana de gestação de um recém-nascido vivo com peso superior a 500 gramas, excluindo abortos espontâneos, com modificação do colo do útero associada a contrações uterinas regulares (ultrassom e monitoramento fetal)</p>
Amniorrexe prematura (ACOG, 2018).	<p>Rotura das membranas corioamnióticas antes da 37^a semana de gestação identificado por meio de: -Exame do espéculo com visualização de saída de líquido amniótico do pelo orifício cervical; OU - Teste de pH do fluido vaginal entre 7,1 e 7,3; OU -Teste de arborização de fluido vaginal seco visto ao microscópio.</p>

Corioamnionite (FAHEY, 2008).	<p>Infecção aguda ovular ou das membranas, caracterizado pela presença de pelo menos dois destes sinais:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Febre materna (acima de 37,8 °C) E/OU; - Sensibilidade no fundo de útero E/OU; - Taquicardia materna (>100/min) E/OU; - Taquicardia fetal (> 160/min) E/OU; - Líquido amniótico purulento ou turvo e/ou; - Leucocitose materna.
Oligodrâmnio (Dubil <i>et al.</i> ,2013).	<p>Redução de líquido amniótico diagnosticado pela USG obstétrica:</p> <p>Índice de líquido amniótico (ILA): ≤ 5 cm; OU</p> <p>Bolsa vertical mais profunda (SDP) < 2 cm; OU</p> <p>Bolsa de diâmetro < 4 cm²</p>
Diabetes Gestacional (ADA, 2011)	<p>Caracterizado por pelo menos um dos critérios:</p> <p>a) No primeiro trimestre gestacional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glicemia de jejum: ≥ 92mg/ dL e ≤ 125mg/dL OU; <p>b) No segundo ou terceiro trimestre gestacional, após realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) com 75g de dextrosol:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 92mg/dL no jejum OU; ≥ 180mg/dL na primeira hora OU; ≥ 153mg/dL na segunda hora.
Hipertensão gestacional (ACOG, 2019)	<p>Hipertensão arterial iniciada a partir da 20^a semana de gestação, caracterizada por:</p> <p>Pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg em duas ocasiões com pelo menos 4 horas de intervalo, SEM proteinúria e sinais clínicos de gravidade (pré-eclâmpsia, eclâmpsia).</p>
Pré-eclâmpsia (ACOG, 2019)	<p>Hipertensão arterial iniciada a partir da 20^a semana de gestação (Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mm Hg) E proteinúria caracterizada por:</p> <p>a) - Exame de urina de 24 horas ≥ 300 mg/dL OU;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relação proteína/creatinina na urina $\geq 0,3$mg/dL OU; - Pesquisa de proteinúria por fita reagente +2. <p>b) Na ausência de proteinúria, pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mm Hg E um dos seguintes parâmetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia: contagem de plaquetas < 100.000 x10⁹/L OU; - Insuficiência renal: concentração sérica de creatinina > 1,1 mg/dL ou duplicação da concentração sérica de creatinina na ausência de outra doença renal OU; -Função hepática prejudicada: concentrações sanguíneas elevadas de transaminases hepáticas para concentração duas vezes normal OU; -Edema pulmonar OU; - Cefaleia de início recente sem resposta à medicação e não explicada por diagnósticos alternativos, dor epigástrica, ou distúrbios visuais.

Eclâmpsia (ACOG, 2019).	Convulsão na gravidez associado a quadro de pré-eclâmpsia, conforme definição acima, em gestante a partir da 20ª semana de gestação.
Síndrome <i>HELLP</i> (SIBAI, 2004).	Início do quadro a partir da 20ª semana de gestação, caracterizado por sinais e sintomas de pré-eclâmpsia, associado aos três dos seguintes parâmetros (HELLP completa) ou pelo menos um (HELLP incompleta): <ul style="list-style-type: none">- Anemia hemolítica (lactato desidrogenase-LDH \geq 600 UI / L); E/OU- Alteração hepática (AST \geq 70 UI / L); E/OU- Trombocitopenia (plaquetas \leq 100.000), de acordo com a classificação de <i>Tennessee</i>.

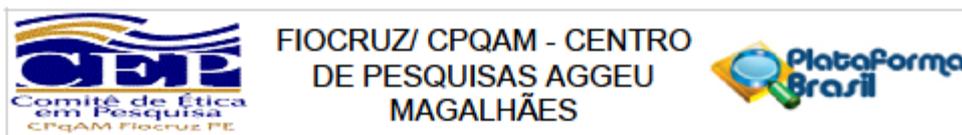
APÊNDICE H – DEFINIÇÃO DE CASOS DE COMPLICAÇÕES NEONATAIS

Complicações neonatais	Definições
<p>Hiperbilirrubinemia (MAISELS <i>et al.</i>,2012)</p>	<p>Aumento das concentrações de Bilirrubina Total (BT) de acordo com idade gestacional, definido por: Recém- nascido (RN) com Idade Gestacional (IG) < 35 semanas IG < 28 semanas e BT ≥ 5-6 mg/dL IG 28-29,6 semanas e BT ≥ 6-8 mg/dL IG 30-31,6 semanas e BT ≥ 8-10 mg/dL IG 32-33,6 semanas e BT ≥ 10-12 mg/dL IG 34-34,6 semanas e BT ≥ 12-14 mg/dL RN com IG entre 35-37 semanas Até 24h de vida e BT ≥ 10 mg/dL Nas 36h de vida e BT ≥ 12 mg/dL Nas 48h de vida e BT ≥ 13 mg/dL Nas 72h de vida e BT ≥ 15 mg/dL Nas 96h de vida e BT ≥ 16 mg/dL Entre 5 a 7 dias de vida e BT ≥ 17 mg/dL RN com IG > 37 semanas Até 24h de vida e BT ≥ 12 mg/dL Nas 36h de vida e BT ≥ 14 mg/dL Nas 48h de vida e BT ≥ 15 mg/dL Nas 72h de vida e BT ≥ 18 mg/dL Nas 96h de vida e BT ≥ 20 mg/dL Entre 5 a 7 dias de vida e BT ≥ 21 mg/dL</p>
<p>Restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (VILLAR <i>et al.</i>,2014)</p>	<p>Peso ao nascer abaixo do percentil 10, de acordo com a idade gestacional (IG) e sexo, segundo os parâmetros de crescimento estabelecidos pelo Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal (InterGrowth).</p>
<p>Microcefalia (VILLAR <i>et al.</i>,2014)</p>	<p>Perímetro cefálico (PC) menor que 2 desvios-padrão da média, de acordo com a idade gestacional (IG) e sexo, segundo os parâmetros de crescimento estabelecidos pelo Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal (InterGrowth).</p>

<p>Taquipneia Transitória Neonatal (REUTER <i>et al.</i>,2014; SWEET <i>et al.</i>,2017)</p>	<p>Neonato que apresenta mais de 60 respirações por minuto iniciada nas primeiras horas de vida com resolução em até 48 horas, podendo estar associada ou não a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de suporte ventilatório; - Evidências radiológicas, como congestão peri-hilar radiada e simétrica; Hiperinsuflação pulmonar leve ou moderada e/ou discreta cardiomegalia e/ou derrame pleural.
<p>Síndrome do desconforto respiratório (SDR) (REUTER <i>et al.</i>,2014; SWEET <i>et al.</i>,2017)</p>	<p>Neonato que nas primeiras 3 horas de vida apresenta mais de 60 respirações por minuto com a presença de grunhido, retrações e cianose, com melhora gradativamente após 72 horas de vida, associado a:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo por mais de 24 horas E/OU; - Radiografia de tórax evidenciando infiltrado retículo-granular difuso, distribuído uniformemente nos campos pulmonares, além da presença de broncogramas aéreos e aumento de líquido pulmonar entre 6 e 24 horas de vida E/OU; - Necessidade de uso de surfactante.
<p>Síndrome da Aspiração Meconial (SAM) (REUTER <i>et al.</i>, 2014; HERMANSEN, MAHAJAN, 2015)</p>	<p>Presença de líquido amniótico meconial ao nascimento com presença de desconforto respiratório nas primeiras horas de vida com piora gradativa associada à cianose, podendo apresentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imagens radiológicas com atelectasia com aspecto granular grosseiro e áreas de hiperinsuflação bilateral, áreas de consolidação lobares ou multilobares, enfisema intersticial, pneumotórax e/ou pneumomediastino.

<p>Sepse neonatal (VERGNANO <i>et al.</i>,2016)</p>	<p>Infecção sistêmica neonatal evidenciada por resultado de hemocultura positiva associado a pelo menos um dos critérios abaixo (nível de evidência 1), ou, em caso de hemocultura negativa, presença de três ou mais dos critérios abaixo (nível de evidência 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura $\geq 37,5$ °C ou $< 35,5$ °C; - Taquicardia ou bradicardia; - Episódios de apneia e/ou aumento da necessidade de oxigênio e/ou aumento da necessidade de suporte ventilatório; - Letargia ou movimento somente quando estimulado ou hipotonia ou irritabilidade; - Dificuldade na alimentação ou distensão abdominal; - Palidez ou má perfusão ou hipotensão; - Contagem anormal de células brancas; - Contagem anormal de plaquetas; - Aumento de marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina); - Acidose metabólica, definida por excesso de base (BE). <p>Na ausência do nível de evidência 1 ou 2, manifestação de dois ou mais dos seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura $\geq 37,5$ °C ou $< 35,5$ °C; - Taquipnéia ou tiragem intercostal e grunhindo ou cianose; - Mudança no nível de atividade; - História da alimentação dificuldade; - História de convulsões.
---	--

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Complicações maternas e neonatais associadas à infecção por arboviroses (Zika, Chikungunya e Dengue) em uma maternidade de referência no Nordeste do Brasil: estudo de corte seccional

Pesquisador: Maria Cynthia Braga

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 73121517.0.0000.5190

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.269.188

Apresentação do Projeto:

Trata-se de de corte seccional, analítico, exploratório e descritivo que permitirá determinar a carga de complicações maternas relacionadas às infecções por arbovírus em uma unidade terciária de referência na assistência à gestante e ao parto no Recife, uma área de alta endemicidade de arboviroses no Brasil. Além disso, a análise dos dados permitirá uma exploração em profundidade das complicações maternas e desfechos neonatais adversos associados às infecções por Dengue, Chikungunya e Zika nesse serviço. Esses dados são relevantes visando a detecção precoce e manejo dessas complicações para o aprimoramento da vigilância e assistência aos casos de arboviroses em gestantes e recém nascidos.

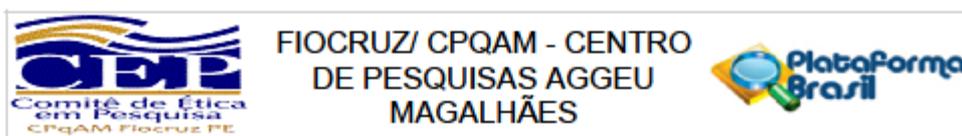
Objetivo da Pesquisa:

Investigar a frequência e caracterizar o perfil clínico das complicações obstétricas secundárias às arboviroses (Dengue, Chikungunya e Zika) em gestantes e seus conceptos admitidos em uma maternidade terciária de referência no Recife.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os possíveis riscos e desconfortos descritos no projeto de pesquisa estão relacionados ao constrangimento da participante no momento da entrevista, assim como no momento da coleta

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.269.188

venosa, sendo relatada a possibilidade de haver um leve desconforto incluindo dor no local da punção e aparecimento de hematoma. No entanto, em ambos os casos, é previsto a minimização dos riscos pela realização dos procedimentos por profissionais de saúde treinados, que tomarão todas as medidas razoáveis para minimizar todos e quaisquer riscos e desconfortos.

São previstos e explicitados no projeto de pesquisa benefícios individuais e para a comunidade com a participação e execução da mesma, incluindo: benefício individual relacionado ao acesso da participante aos resultados dos exames para os vírus Zika, Chikungunya e Dengue e o benefício para a comunidade relacionado ao fornecimento de informações que poderão ser úteis para a melhoria da identificação e assistência aos casos de complicações obstétricas secundárias à arboviroses, por parte dos profissionais de saúde, para as futuras gestantes e seus bebês.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta-se bem estruturado e com grande relevância científica sendo exequível quanto aos objetivos e metodologia proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente à proposta.

Recomendações:

1. Descrever o significado de todas as siglas utilizadas no projeto de pesquisa;
2. Rever adequação do título do projeto com os objetivos propostos, determinando se realmente será realizada a associação entre as complicações obstétricas e casos de infecção pelos arbovírus, conforme indicado no título da pesquisa, mas não nos objetivos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

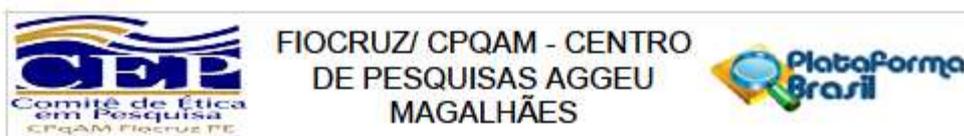
O referido projeto apresenta todas as informações necessárias para compreensão do estudo, assim como os termos e declarações exigidas pelo sistema CEP/CONEP conforme Resolução CNS 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê avaliou e considera que os procedimentos metodológicos do Projeto em questão estão condizentes com a conduta ética que deve nortear pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com o Código de Ética, Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 e complementares.

O CEP/CPqAM reforça a necessidade de entrega de relatórios parcial e final, em cumprimento à

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: com/teetica@cpqam.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.269.188

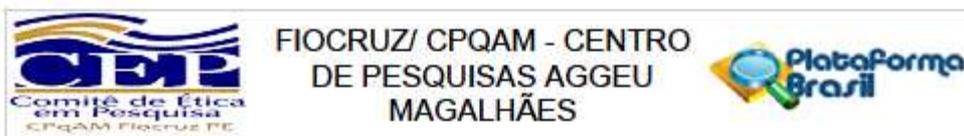
Resolução CNS 466/12, capítulo XI, artigo 2d.

O projeto está aprovado para ser realizado em sua última formatação apresentada ao CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	regulamento_biorrepositorio.pdf	11/09/2017 16:05:04	Janaina Campos de Miranda	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_975122.pdf	08/08/2017 21:02:28		Aceito
Outros	curriculo_iracema.pdf	08/08/2017 21:00:37	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	Curriculo_Priscila_Castanha.pdf	08/08/2017 21:00:14	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	Curriculo_Leila_Katz.pdf	08/08/2017 20:59:48	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	Curriculo_Braga.pdf	08/08/2017 20:59:23	Maria Cynthia Braga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_complicacoes_obst.docx	08/08/2017 20:40:27	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	termo_confidencialidade_cep_IMIP.pdf	08/08/2017 20:37:57	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	declaracao_compromisso_cep_aggeu.pdf	08/08/2017 20:37:27	Maria Cynthia Braga	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_participacao_cep_aggeu.pdf	08/08/2017 20:36:58	Maria Cynthia Braga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_anuencia.pdf	08/08/2017 20:35:45	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	autorizacao_uso_dados_cep_IMIP.pdf	08/08/2017 20:35:12	Maria Cynthia Braga	Aceito
Outros	TERMO_USO_IMAGENS.pdf	08/08/2017 17:47:13	Maria Cynthia Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_DOUTORADO_OK.pdf	08/08/2017 17:46:29	Maria Cynthia Braga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DOUTORADO_OK.pdf	08/08/2017 17:46:18	Maria Cynthia Braga	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	08/08/2017	Maria Cynthia Braga	Aceito

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.269.188

Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	17:37:28	Maria Cynthia Braga	Aceito
----------------	-----------------	----------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 12 de Setembro de 2017

Assinado por:
Janaina Campos de Miranda
(Coordenador)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, s/nº
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-420
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2101-2639 Fax: (81)2101-2639 E-mail: comiteetica@cpqam.fiocruz.br