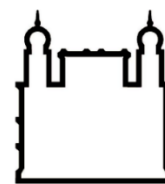




**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**



Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana e Experimental

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SOROPREVALÊNCIA PARA DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO MUNICÍPIO
DO CONDE-BAHIA**

MARCOS VINICIUS LIMA DE OLIVEIRA FRANCISCO

**Salvador – Bahia
2022**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

Curso de Pós-Graduação em Patologia Humana e Experimental

**SOROPREVALÊNCIA PARA DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO MUNICÍPIO
DO CONDE-BAHIA**

MARCOS VINICIUS LIMA DE OLIVEIRA FRANCISCO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
em Patologia Humana e Experimental para a obtenção
do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Isadora Cristina de Siqueira

Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Riccio Oliveira

**Salvador – Bahia
2022**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

F819s Francisco, Marcos Vinicius Lima de Oliveira

Soroprevalência para dengue, Zika e Chikungunya no município do Conde-Bahia/ Marcos Vinicius Lima de Oliveira Francisco. – Salvador, 2022.

93 f.: il.: 30 cm

Orientadora: Profa. Dra. Isadora Cristina de Siqueira
Coorientador: Prof. Dr. Ricardo Riccio Oliveira

Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

1. Arbovírus. 2. Soroprevalência. 3. População rural. I. Título.

CDU 616.91

"SOROPREVALÊNCIA PARA DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA NO MINICÍPIO DE CONDE - BAHIA".

Marcos Vinícius Lima de Oliveira Francisco

FOLHA DE APROVAÇÃO

Salvador, 19 de julho de 2022.

COMISSÃO EXAMINADORA

Rivaldo Venâncio de Cunha

Dr. Rivaldo Venâncio Cunha
Pesquisador
FIOCRUZ/MS

Antônio Ricardo Khouri Cunha

Dr. Antônio Ricardo Khouri Cunha
Pesquisador
IGM/FIOCRUZ

Isadora Cristina de Siqueira

Dra. Isadora Cristina de Siqueira
Pesquisadora
IGM/FIOCRUZ

FONTES DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Edital interno da Fiocruz-BA No. 001/2017 – Programa Interno de Apoio a Servidores em Atividade de Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz

Programa INOVA FIOCRUZ - Geração de Conhecimento 2018

Chamada Universal MCTIC/CNPq 2018

PROEP/IGM/2020 - EDITAL N° 01/2020

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

À CAPES pelo fomento, apoio financeiro e consolidação do programa de pós-graduação em Patologia Humana.

À Universidade Federal da Bahia.

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina- UFBA.

Este trabalho é dedicado a todos que participaram de maneira direta ou indireta na viabilização e execução do mesmo.

A todos os estudantes de pós-graduação e pesquisadores que com todo zelo e empenho esforçam-se diariamente para produzir trabalhos de qualidade e contribuir com a mudança de cenário na saúde pública do Brasil, além de lutar contra a desinformação e as dificuldades que surgem no caminho.

Dedico-o também aos residentes do Conde que nos receberam de portas abertas em suas casas contribuindo para o bom andamento de todo o projeto.

AGRADECIMENTOS

A família sempre foi um ponto de recarga de energias nos momentos mais conturbados que enfrentei, desta forma não poderia deixar de agradecer nominalmente a Ivia Mayana, minha noiva, por todo o amor e suporte, além de compreensão, quando as muitas horas em frente ao computador redigindo esta dissertação, roubava um pouco do nosso escasso tempo juntos. Devo agradecer também aos meus pais: Aduino e Elisângela, que além de estimular a minha formação e crescimento profissional e pessoal, sempre sabiam as palavras certas a dizer nos momentos mais incertos, devo agradecer também a minha irmã mais nova Maisa, que apesar de tudo sempre me apoiou.

Durante os dois anos que culminaram no presente trabalho, tive suporte ativo de pessoas que hoje orgulhosamente considero como família, por isto, agradeço a cada um dos membros do Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX) do IGM/FIOCRUZ-BA, em especial ao meu colega de curso e amigo Ronald Alves, o motor da organização das viagens ao Conde.

Agradeço também a minha orientadora Isadora Siqueira e ao professor Ricardo Riccio, por toda a paciência e dedicação em proporcionar meios e soluções para a execução dos trabalhos, além do direcionamento nos momentos em que estive perdido.

Resta agradecer a cada um dos professores que participaram da minha formação, a todos os funcionários do IGM/FIOCRUZ-BA, a coordenação do PGPAT e a Prefeitura Municipal de Conde e aos servidores e funcionários da Secretaria Municipal de Saúde, por ter nos recebido, permitido a execução da pesquisa e pelo suporte logístico ofertado durante todo o período em que estivemos lá.

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

Por fim, agradeço também a UFBA/FIOCRUZ, ao Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina- UFBA por ceder a estrutura necessária para o desenvolvimento deste trabalho e pelo apoio financeiro e logístico. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

FRANCISCO, Marcos Vinicius Lima de Oliveira. **Soroprevalência para Dengue, Zika e Chikungunya no município do Conde, Bahia**. 2022. 93 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O vírus Dengue (DENV) já circula no Brasil a aproximadamente 35 anos, no ano de 2014, o vírus Chikungunya (CHIKV) foi identificado pela primeira vez no país, sucedido pela introdução do vírus Zika (ZIKV) no ano seguinte. A circulação dessas 3 arboviroses pelo território brasileiro, resultou em grandes epidemias que atingiram com maior força as regiões Sudeste e Nordeste do país, além dos casos agudos, graves sequelas dessas infecções como artralgia crônica e microcefalia, contribuíram para o entendimento de que neste cenário epidêmico de alta complexidade o desenvolvimento de pesquisas e reforço na vigilância eram não só necessários como também urgentes. Apesar dos esforços da comunidade científica, inquéritos que visam avaliar o impacto e susceptibilidade de populações a estes arbovírus ainda são escassos na literatura, principalmente em regiões rurais do país afastadas dos grandes centros urbanos. **OBJETIVO:** Estimar a prevalência de positividade para anticorpos específicos marcadores de infecções prévias pelo vírus Zika, vírus Dengue e vírus Chikungunya, em residentes de áreas urbanas e rurais de um município no estado da Bahia, afastado da capital Salvador e sua região metropolitana. **METODOLOGIA:** Este é um estudo de corte-transversal realizado no município de Conde-BA, em três vilarejos rurais e em áreas urbanas próximas ao centro da cidade, nas quais foram incluídos indivíduos com idade a partir de 4 anos dos quais foram coletadas amostras de soro sanguíneo. Essas amostras foram utilizadas para a realização do ELISA para detecção de anticorpos anti-DENV, anti-ZIKV e anti-CHIKV. Todas as amostras com resultado reagente no ELISA anti-ZIKV, foram submetidas a um PRNT, com *endpoint* de 90% (PRNT90). **RESULTADOS:** No total foram avaliadas 328 amostras. Do total 144 (43,9%) soropositivas para DENV, 57 (17,4%) para Zika e 18 (5,5%) soropositivas para CHIKV. Dentre as soropositivas 118 (77,6%) amostras eram provenientes de áreas urbanas do município e 109 (51,7%) amostras provinham de participantes do sexo feminino. Na faixa etária entre 30 e 59 anos foi observada a maior frequência de positividade, nesta mesma faixa etária, observa-se uma associação com soropositividade para arbovírus principalmente dentre os residentes da zona rural (RP: 6,86; IC95%: 2,16-21,78), uma associação positiva é também observada dentre os participantes com renda superior a 1 salário-mínimo (RP: 1,44; IC95%: 1,12-1,84). Após o ajuste do modelo de regressão, observa-se associação com soropositividade apenas dentre os indivíduos com renda familiar mensal, maior que 1 salário-mínimo (RP: 1,30 IC95%: 1,02-1,65) e os participantes de raça não negra (RP: 1,31; IC95%: 1,00-1,69). **CONCLUSÃO:** Os dados avaliados apontam que a exposição prévia ao DENV e ao CHIKV na população residente em setores urbanos do município se assemelha a encontrada em outros estudos desenvolvidos inclusive em grandes centros urbanos. É possível observar também que provavelmente ainda não houve circulação expressiva de ZIKV e CHIKV nas localidades rurais estudadas, o que aponta estes indivíduos como suscetíveis a futuras epidemias. A identificação de susceptibilidade é um fator importante para implementação de medidas de prevenção e controle, e fomenta o desenvolvimento de estudos nesta e em outras regiões com características semelhantes.

Palavras-chave: Arbovírus. Soroprevalência. População rural.

FRANCISCO, Marcos Vinicius Lima de Oliveira. **Seroprevalence for Dengue, Zika, and Chikungunya in Conde, Bahia.** 2022. 93 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2022.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The Dengue virus (DENV) has been circulating in Brazil for approximately 35 years. In the year 2014, the Chikungunya virus (CHIKV) was first identified in the country, followed by the introduction of the Zika virus (ZIKV) the following year. The circulation of these 3 arboviruses through the Brazilian territory resulted in major epidemics that hit with greater force in the Southeast and Northeast regions of the country. In addition to acute cases, severe sequelae of these infections, such as chronic arthralgia and microcephaly, contributed to the understanding that in this epidemic scenario of high complexity, the development of research and strengthening of surveillance was not only necessary but also urgent. Despite the efforts of the scientific community, surveys aimed at evaluating the impact and susceptibility of populations to these arboviruses are still scarce in the literature, especially in rural regions of the country far from large urban centers. **OBJECTIVE:** To estimate the prevalence of positivity for specific antibody markers of previous infections by Zika virus, Dengue virus, and Chikungunya virus in residents of urban and rural areas of a municipality in the state of Bahia, far from the capital Salvador and its metropolitan region. To estimate the prevalence of positivity for specific antibody markers of previous infections by Zika virus, Dengue virus, and Chikungunya virus in residents of urban and rural areas of a municipality in the state of Bahia, far from the capital Salvador and its metropolitan region. **METHODOLOGY:** This is a cross-sectional study conducted in the municipality of Conde-BA, in three rural villages and urban areas near the city center, in which individuals aged 4 years and older were included, from whom blood serum samples were collected. These samples were used to perform ELISA to detect anti-DENV, anti-ZIKV, and anti-CHIKV antibodies. All samples that evaluated positive on the anti-ZIKV ELISA were submitted to a PRNT with an endpoint of 90% (PRNT90). **RESULTS:** A total of 328 samples were evaluated. Of the total, 144 (43.9%) were seropositive for DENV, 57 (17.4%) for Zika, and 18 (5.5%) for CHIKV. Among the seropositive samples, 118 (77.6%) were from urban areas of the municipality and 109 (51.7%) samples were from female participants. In the age group between 30 and 59 years, the highest frequency of positivity was observed. In this same age group, an association with seropositivity for arbovirus was observed among residents of rural areas (PR: 6.86; 95%CI: 2.16–21.78). A positive association was also observed among participants with an income over the minimum wage (PR: 1.44; 95%CI: 1.12-1.84). After adjustment of the regression model, an association with seropositivity is observed only among individuals with a monthly family income greater than one minimum wage (PR: 1.30; 95%CI: 1.02-1.65) and non-Black participants (PR: 1.31; 95%CI: 1.00-1.69). **CONCLUSION:** According to the data analyzed, previous exposure to DENV and CHIKV in the population living in urban areas of the city is comparable to that found in other studies, even in large urban centers. It is also possible to observe that there has not yet been expressive circulation of ZIKV and CHIKV in the rural areas studied, which indicates these individuals as susceptible to future epidemics. The identification of susceptibility is a key factor for the implementation of prevention and control measures and encourages the development of studies in this and other regions with similar characteristics.

Keywords: Arboviruses. Seroprevalence. Rural population.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Sinais e sintomas de dengue de acordo com a categoria clínica.	21
--	----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Anos de introdução e reintrodução, casos de dengue e óbitos causados por dengue no Brasil em 30 anos (1986 a 2015).....	19
Figura 2: Série histórica de casos suspeitos e incidência de dengue na Bahia, de 2009 a 2018.	20
Figura 3: Fases clínicas da dengue, alterações nos parâmetros laboratoriais e janelas de detecção imunológica.	23
Figura 4: Distribuição de casos notificados e confirmados de microcefalia conforme mês de nascimento nos anos de 2015 e 2016.....	27
Figura 5: Distribuição dos casos confirmados de Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika entre 2015 e 2020.	29
Figura 6: Janelas de diagnóstico específico para zika.	31
Figura 7: Janelas de diagnóstico específico para Chikungunya.	36
Figura 8: Localização do município do Conde no estado da Bahia.	42
Figura 9: Divisão dos 44 setores censitários do município do Conde segundo IBGE.	43
Figura 10: Mapa dos setores censitários do município do conde estratificados entre Rural e Urbano e pontos de recrutamento de participantes.....	44
Figura 11: Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-DENV, ZIKV e CHIKV	47
Figura 12: Resumo da execução dos testes ELISA IgG anti-DENV, ZIKV e CHIKV da marca Euroimmun.	48
Figura 13: PRNT: esquema de distribuição das amostras e controles na placa de 24 poços. .	50
Figura 14: Distribuição dos resultados soropositivos.....	56
Figura 15: Frequência de autorrelato de arboviroses em 328 indivíduos residentes no município de Conde, Bahia.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais estudos de soroprevalência de Dengue, Zika e Chikungunya, realizados no Brasil entre 1999 e 2020.	38
Tabela 2: Frequências das variáveis socioeconômicas e demográficas dos 328 participantes do estudo, estratificados por área de residência, Conde-BA, 2019.	53
Tabela 3: Frequências das variáveis socioeconômicas e demográficas dos 328 participantes do estudo, estratificados por área de residência, Conde-BA, 2019.	54
Tabela 4: Soroprevalência de anticorpos para Dengue, Zika e Chikungunya na população estudada, estratificado por tipo de área de residência.	56
Tabela 5: Soroprevalência para arbovírus e variáveis sociodemográficas.	58
Tabela 6: Análise da associação entre soropositividade para arbovírus e possíveis fatores de risco ou proteção.	59
Tabela 7: Razão de prevalência das amostras positivas para arbovírus, avaliadas conforme características sociodemográficas dos participantes da área urbana e rural do município do Conde-BA.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Dengue.....	16
1.1.1. Marcos históricos e epidemiológicos	16
1.1.2. A dengue no Brasil e na Bahia	17
1.1.3. Características clínicas da dengue	20
1.1.4. Desafios e ferramentas para o diagnóstico	21
1.2. Zika	24
1.2.1. Marcos históricos e epidemiológicos	24
1.2.2. Histórico do ZIKV no Brasil e na Bahia	25
1.2.3. A epidemia de Síndrome Congênita associada ao Zika	27
1.2.4. Principais manifestações clínicas e suas complicações	29
1.2.5. Desafios e ferramentas para o diagnóstico	30
1.3. Chikungunya.....	32
1.3.1. Marcos históricos e epidemiológicos	32
1.3.2. Histórico do CHIKV no Brasil e na Bahia	33
1.3.3. Principais manifestações clínicas e suas complicações	34
1.3.4. Desafios e ferramentas para o diagnóstico	35
1.4. INQUERITOS SOROEPIDEMIOLOGICOS	37
2. JUSTIFICATIVA.....	39
3. OBJETIVOS.....	41
3.1. Objetivo geral	41
3.2. Objetivos específicos	41
4. MATERIAIS E MÉTODOS	42
4.1. Tipo e local de estudo	42
4.2. Coleta de dados.....	44
4.2.1. Recrutamento e Inclusão dos participantes	44
4.2.2. Critérios de inclusão	45
4.2.3. Critérios de exclusão	45
4.2.4. Coleta e armazenamento de dados	45
4.2.5. Coleta e processamento das amostras biológicas.....	45
4.3. Testes laboratoriais	46
4.3.1. ELISA IgG anti-DENV, anti-ZIKV e anti-CHIKV	46

4.3.2. Teste de neutralização por redução de placas (PRNT) para vírus Zika.....	48
4.4. Definição de caso positivo para vírus zika	51
4.5. Análises estatísticas	51
4.6. Aspectos éticos	51
5. RESULTADOS	53
5.1. Características gerais dos participantes	53
5.2. Soroprevalência e codetecção.....	54
5.2.1. Codetecção	56
5.3. Histórico de doenças prévias e casos assintomáticos	57
5.3.1. Casos assintomáticos	57
5.4. Possíveis fatores de risco ou proteção associados a soropositividade para arboviroses	58
6. DISCUSSÃO	62
6.1. Soroprevalência: Dengue.....	62
6.2. Soroprevalência: Zika.....	64
6.3. Soroprevalência: Chikungunya.....	65
6.4. Arbovirose prévia e casos assintomáticos	66
6.5. Arbovírus e aspectos sociodemográficos	67
6.6. Limitações do estudo	70
7. CONCLUSÕES.....	72
8. REFERÊNCIAS	73
9 ANEXOS	88
9.1 Anexo A- Parecer do comitê de ética em pesquisa do IGM.....	88

1. INTRODUÇÃO

1.1. DENGUE

1.1.1. Marcos históricos e epidemiológicos

Uma das arboviroses mais predominantes em regiões tropicais do globo, a dengue, doença causada pelo vírus Dengue (DENV), é transmitida por vetores artrópodes, notadamente mosquitos do gênero *Aedes*, com destaque ao *Aedes aegypti* e *albopictus*. Com o aumento da endemicidade do vetor nas áreas urbanas e arredores devido ao avanço humano para áreas de selva, a dengue tornou-se uma doença de forte impacto a saúde pública global (FONSECA; FIGUEIREDO, 2015; WHO, 2021)

A etimologia da palavra “Dengue” possui origens confusas, alguns autores sugerem uma origem baseada no árabe arcaico ou de dialetos africanos, porém independente da origem o sentido da palavra continua se referindo aos principais sintomas da infecção: dor e fraqueza (FONSECA; FIGUEIREDO, 2015; HALSTEAD, 2007).

O registro mais antigo de doença clinicamente compatível com a dengue refere-se a uma enciclopédia chinesa de 610 d.C. escrita durante a dinastia Tang, naquela época já se acreditava que a doença estivesse de alguma forma associada a insetos voadores e a água. Outros relatos datam de mais de dois séculos atrás e além do continente asiático são encontrados também na América do Norte e África (TIMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

Antes do século 17 diversas epidemias com sintomatologia semelhante a dengue atingiram uma extensa distribuição geográfica, atingindo o Panamá, as Antilhas Francesas entre 1635 e 1699 e anos depois o Egito (1779) chegando até a Filadelfia nos Estados Unidos da América em 1780 (CAREY, 1971; GUBLER, 2014).

A época, as limitações tecnológicas não possibilitaram a identificação do DENV como agente causador dessas epidemias e surtos até 1943 com a identificação do primeiro sorotipo: o vírus Dengue 1 (DENV-1), na Polinésia Francesa e no Japão. No ano seguinte foi identificado o vírus Dengue 2 (DENV-2) como o responsável por surtos em Papua Nova Guiné e Indonésia. Já o vírus Dengue 3 (DENV-3) teve seus primeiros relatos em 1953 nas Filipinas e também na Tailândia, desde então tem sido identificado em surtos todos os anos no continente asiático no mesmo local e ano o foi relatada também a existência do vírus Dengue 4 (DENV-4) (MESSINA et al., 2014).

Conforme a Organização Mundial da saúde a dengue é uma das principais doenças virais que atingem o mundo, devido a sua disseminação, um aumento brusco na incidência de casos

a partir da década de 60 foi reflexo da sua expansão para novos países, porém em países em desenvolvimento como o Brasil, o perfil das epidemias mostra-se variável, atingindo também localidades rurais além dos centros urbanos, principalmente devido à expansão antropológica para áreas de mata. (WHO, 2009).

Por atingir regiões de ampla extensão territorial e por ser uma doença sazonal que atinge principalmente populações negligenciadas, a dengue é subnotificada e muitos casos não possuem conclusão correta, devido principalmente às limitações diagnósticas. Segundo um estudo realizado em 2012, metade da população global corria risco de infecção por DENV em mais de 120 países, porém, a abundância de casos assintomáticos reduz drasticamente a taxa de detecção (BHATT et al., 2013; BRADY et al., 2012).

Quando estes surtos esporádicos atingem países com grande concentração populacional, temos um aumento significativo na incidência de dengue. Neste contexto destaca-se o ano de 2016, Malásia e Filipinas relataram 176.411 e 100.628 casos de dengue respectivamente, nas Ilhas Salomão cerca de 7.000 casos suspeitos foram reportados em uma população de cerca de 500.000 indivíduos. Estes surtos de dengue em países da América do Sul e Central resultaram em aproximadamente 2,4 milhões de casos nos continentes, cerca de 1,5 milhões apenas no Brasil, onde aproximadamente 1.032 pessoas vieram a óbito pela doença. (WHO, 2016a).

Naturalmente em epidemias de larga escala, os anos seguintes apresentam diminuição no número de casos, este efeito foi percebido nos anos seguintes a 2016 até o ano de 2019 com um novo aumento no percentual de incidência. Países como Austrália, China e Malásia foram atingidos, nesta nova onda os sorotipos DENV-1 e 2 foram detectados na Nova Caledônia e na Polinésia Francesa, alguns países do continente africano e nas américas também enfrentaram grandes surtos (AUBRY; CAO-LORMEAU, 2019; INIZAN et al., 2019; WHO, 2016a).

1.1.2. A dengue no Brasil e na Bahia

As primeiras referências a infecções por dengue no Brasil datam de 1916 e 1923 no estado de São Paulo e Rio de Janeiro respectivamente, há também a ocorrência de casos em um navio que aportou em Salvador (BA), porém não existem registros de casos autóctones na região neste período. Outros relatos de epidemias em 1846, 1851 e 1853 também são encontrados nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

No entanto, a circulação do DENV no Brasil só obteve comprovação laboratorial cerca de 60 anos depois em 1982 na capital do estado de Roraima, as estimativas apontam para a ocorrência de pouco mais de 10 mil casos, nesta ocasião foram isolados os sorotipos DENV-1 e DENV-4. (FIOCRUZ, 2019; OSANAI, 1984).

A identificação do sorotipo DENV-1, no Rio de Janeiro em 1986 marcou o reaparecimento do DENV no Brasil, várias cidades na região metropolitana do estado foram atingidas, principalmente Niterói e Rio de Janeiro, a incidência calculada chegou a 491,1 por 100 mil habitantes em 1987, visto que estas regiões apresentam alta densidade populacional e as condições climáticas favoreciam o estabelecimento do vetor (TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999).

Em janeiro de 2001, foi isolado o DENV-3 no município de Nova Iguaçu (RJ). No ano de 2010, o DENV-4 foi isolado a partir de casos detectados no estado de Roraima e no Amazonas. Já em janeiro de 2011, foi isolado no Pará e, em março do mesmo ano, os primeiros casos de DENV-4 no Rio de Janeiro foram confirmados pelo Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, 2019). Desde o final da década de 90 até o ano de 2014, estima-se que o Brasil passou por 5 epidemias de dengue, nestes anos os 4 sorotipos virais alternavam-se em predomínio durante os surtos como a ocorrida em 2002 ocasionada majoritariamente pelo DENV-3 ou ocorria a cocirculação de um, ou mais sorotipos como em 2013 com a circulação simultânea do DENV-1 e DENV-4. No ano de 2014 mais da metade dos casos (52,8% ou 312.318 casos) encontravam-se concentrados na região sudeste do país, seguido pela região Centro-Oeste (19,4%) e Nordeste (15,3%) (FARES et al., 2015).

O ano de 2016 foi marcado por um dos piores surtos de dengue, na história epidemiológica da doença no país, mais de 1,5 milhão de casos foram notificados, atingindo fortemente as regiões Nordeste e Sudeste do país. Esse aumento abrupto da incidência em comparação aos anos anteriores foi seguido por uma queda em 2017 para 121,7 casos a cada 100 mil habitantes, 86.098 casos prováveis foram relatados apenas na região Nordeste, representando aproximadamente 35% do total de casos em todo o Brasil (BRASIL, 2018a).

O ano de 2018 apresentou certa estabilidade quanto a quantidade de casos notificados em 2017, sendo relatados ao ministério da saúde 252.706 casos prováveis de dengue. Neste ano, a região Centro-Oeste foi mais fortemente atingida concentrando 38% dos casos prováveis, as regiões Nordeste e Sudeste continuaram a ser atingidas por estes surtos apresentando 26,4% e 27,9% respectivamente do total de casos no país (BRASIL, 2019). Já em 2019, uma nova onda de dengue atingiu o Brasil, elevando novamente a quantidade de casos prováveis notificados para próximo de 1,6 milhão, o aumento na exposição também elevou o número de pacientes com quadro de dengue com sinais de alarme (18.328 casos) e dengue grave (1.388 casos) (BRASIL, 2019a).

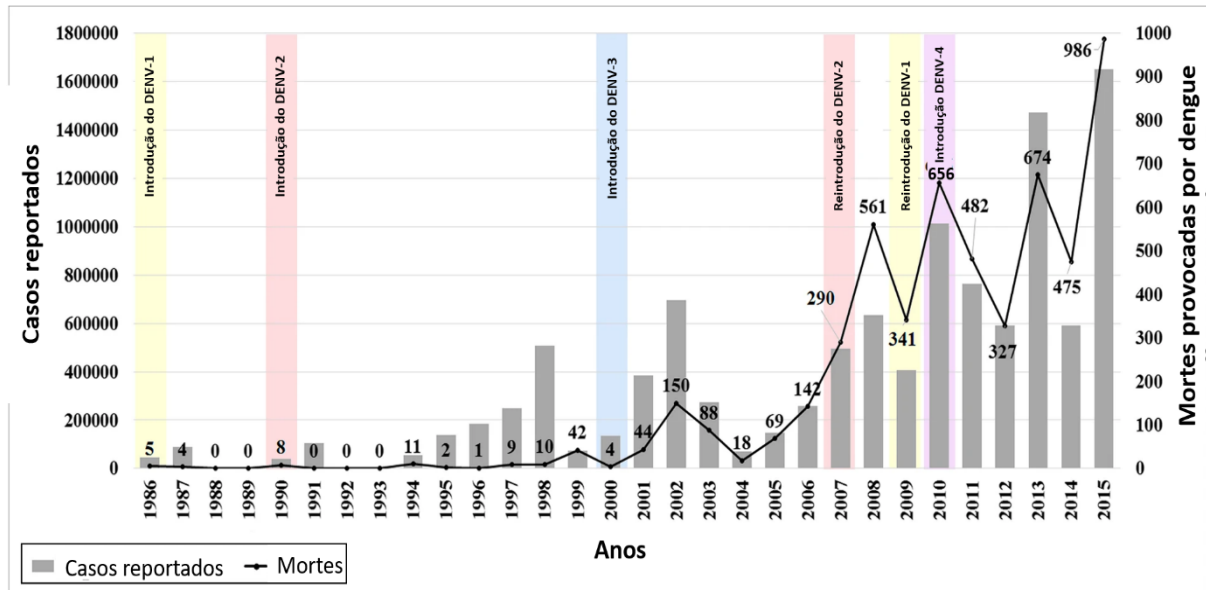


Figura 1 - Anos de introdução e reintrodução, casos de dengue e óbitos causados por dengue no Brasil em 30 anos (1986 a 2015).

Fonte: Adaptado de (NUNES et al., 2019).

O DENV já circula na Bahia por ao menos três décadas, sendo primeiramente detectado em 1987 no município de Ipujiara localizado na região sudoeste do estado. Aquela época as investigações epidemiológicas apontaram para a circulação do sorotipo DENV-1, com taxa de incidência calculada de 24.000 casos a cada 100.000 habitantes (VASCONCELOS, et al., 2000).

Uma nova detecção do vírus só viria a ocorrer 7 anos depois em 1994, com a introdução do DENV-2, neste momento casos autóctones foram relatados em diversos municípios próximos a divisa com o estado de Minas Gerais, como Prado, Porto Seguro e Teixeira de Freitas. A rápida progressão do vírus no território baiano resultou num aumento significativo do número de notificações, e cidades mais próximas da capital, como Feira de Santana e Candeias, foram atingidas (TAVARES-NETO, 1996).

Em 1995, os surtos epidêmicos atingiram outras mesorregiões e municípios como a capital Salvador, neste ano um total de 32.487 notificações de casos foram feitas e o DENV já atingia 21% dos municípios. Muitos autores sustentam a hipótese de que a disseminação do DENV-2 em cidades litorâneas foi facilitada pela existência da BR-101, uma rodovia que acompanha o litoral do estado da Bahia, interligando diversos municípios, e consequentemente o grande fluxo de pessoas elevou as taxas epidêmicas nas cidades com maior concentração populacional do estado: Salvador e Feira de Santana (MELO, et al., 2010; TAVARES-NETO, 1996).

Em 1996, o cenário epidemiológico baiano apresentava-se com a circulação do vírus dengue em todas as sete mesorregiões do estado, porém, 54% do total de casos notificados concentrava-se nos municípios de Itabuna, Ilhéus, Feira de Santana e Salvador. Atingidas pelo DENV-2, a identificação da reintrodução do DENV-1 no extremo sul do estado acionou os alertas para a ocorrência de grandes epidemias provocadas por este sorotipo no ano seguinte, principalmente na capital e principal centro urbano do estado, Salvador (MELO, et al., 2010).

Entre 2009 e 2018 o estado da Bahia apresentou flutuações entre altas e quedas na incidência de casos de DENV em seu território, em 2009, 96.651 casos foram notificados, uma discreta redução comparada aos índices deste ano foi percebida até 2013 onde 61.013 casos foram reportados no SINAN, uma nova queda foi registrada em 2014 onde o coeficiente de incidência (CI) de dengue reduziu de 405,56 casos/100.000 habitantes para 91,73 casos/100.000 habitantes.

Nos anos de 2015 e 2016, mesmos anos das epidemias de zika, novos picos de casos suspeitos de dengue foram notificados, totalizando 56.105 casos em 2015 (CI: 369,02 casos/100.000 habitantes) e 66.910 (CI: 437,99 casos/100.000 habitantes) em 2016. Após os picos uma nova redução foi observada em 2017 e 2018, culminando com a notificação de 9.596 casos neste último ano (Figura 2).

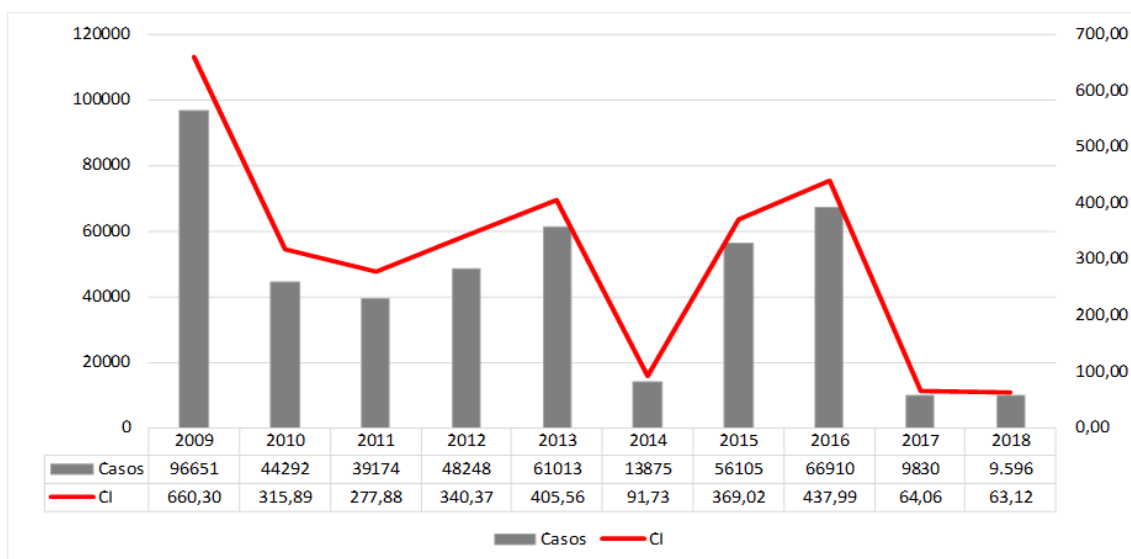


Figura 2 - Série histórica de casos suspeitos e incidência de dengue na Bahia, de 2009 a 2018.
Fonte: (COSEMS-BA, 2018)

1.1.3. Características clínicas da dengue

Assim como a maioria as doenças causadas por arbovírus, a dengue pode apresentar-se de maneira assintomática ou com sintomas de amplo espectro clínico, deste modo em alguns casos a sintomatologia varia de quadros de infecção oligossintomática até complicações severas inclusive óbito (GUZMAN; HARRIS, 2015; WHO, 2016a).

Desde 2014 no Brasil, as manifestações clínicas de dengue, são classificadas, conforme as diretrizes da OMS revisadas em 2009, desta forma casos de dengue são classificados como: dengue, com ou sem sinais de alarme e dengue grave (GUBLER, 2014; WHO, 2009b). Na fase febril da dengue, logo no início, o sintoma mais predominante é a febre (39-40 °C), que se estende por até sete dias, e se inicia abruptamente, notadamente associada a dor de cabeça, mialgia, artralgia e dor retro ocular, alguns sintomas não tão comuns podem aparecer nessa fase, a exemplo de vômitos e diarreia e outras perturbações no sistema digestivo, as lesões de pele exantemáticas também se fazem presente em cerca de metade dos casos na fase febril da doença.

Ao término fase febril, inicia-se a fase crítica da doença, neste caso, alguns sinais de alarme (Quadro 1) são importantes para detectar uma possível evolução para quadros de dengue grave, caracterizado por aumento de fatores sanguíneos como hematócritos e aumento da permeabilidade capilar, ocasionando extravasamento capilar, edemas e posteriormente choque hipovolêmico, atingindo órgãos e comprometendo-os, outros sinais de alarme importantes também são evidenciados de acordo as diretrizes da OMS (WHO, 2009b).

O não controle dos sintomas, eleva as taxas de mortalidade para aproximadamente 20%, sendo assim, o tratamento visa a reposição volêmica e reversão dos sintomas apresentados, neste caso a mortalidade chega a ser menor que 1% (GARCÍA et al., 2011).

Quadro 1 - Sinais e sintomas de dengue conforme a categoria clínica.

	Categoria clínica		
	Dengue	Sinais de alarme	Dengue grave
Sintomas	Febre \pm 40 °C	Dor abdominal intensa e contínua	Extravasamento plasmático
	Mialgia	Vômitos	Choque
	Artralgia	Ascite, derrame pleural e/ou pericárdico	Desconforto respiratório
	Dor retro orbital	Hipotensão postural	Sangramento grave
	Cefaleia	Hepatomegalia	Disfunção no sistema nervoso central/cardíaca/pulmonar/renal/hepática/
	Adinamia	Hemorragia em mucosa	Ascite

Fonte: adaptado de (BRASIL, 2016).

1.1.4. Desafios e ferramentas para o diagnóstico

Os mecanismos de vigilância epidemiológica, controle e gerenciamento dos sintomas que acometem o paciente, necessitam prioritariamente do diagnóstico. Devido à sintomatologia inespecífica, o diagnóstico clínico de dengue é prejudicado, sendo então necessária a aplicação de métodos laboratoriais. Não diferente de outras doenças provocadas por vírus, o diagnóstico de dengue pode ser feito de maneira direta através do isolamento viral, detecção de antígenos ou RNA permitindo a detecção do vírus, ou seus principais componentes no hospedeiro, ou indiretamente a partir da avaliação dos níveis de imunoglobulinas geralmente do isotipo IgM e IgG. (GUZMAN; HARRIS, 2015; WHO, 2009a).

O rol de métodos diagnósticos hoje disponíveis, é maior que o que se tinha a décadas atrás para detecção, confirmação de casos, e especificação do sorotipo envolvido no processo, desta forma, o ensaio a ser realizado depende diretamente de fatores como a finalidade do teste, o momento em que a amostra foi obtida e histórico de infecções pregressas do paciente (WHO, 2009a).

A facilidade de obtenção e a amplitude de testes que podem ser realizados com esse material, torna o soro a amostra de escolha para o diagnóstico de dengue, outros hemocomponentes como plasma e tecidos, fixados ou não, também podem ser utilizados. Nesses materiais torna-se possível aplicar técnicas de sorologia, para detecção de anticorpos e antígenos específicos ou RT-PCR, que também pode ser utilizado para definição do sorotipo (DE SIMONE et al., 2004).

Apesar das vantagens em termos de sensibilidade e especificidade, presentes em métodos sorológicos diretos, como o RT-PCR, o custo para aplicação desta técnica em larga escala, ainda é elevado, dificultando a sua aplicação em países e localidades sem acesso a recursos e equipamentos específicos, nestes cenários grande parte dos estudos populacionais, opta por empregar outros métodos de detecção indireta, como testes imunoenzimáticos ou de imunofluorescência, que dependem da existência de anticorpos ou outros componentes imunes (TEIXEIRA, Maria Glória et al., 2021; ZANOTTO; LEITE, 2018).

A proteína viral não estrutural NS1 é secretada por células infectadas, servindo como alvo fundamental para o diagnóstico precoce da doença, estando em níveis detectáveis em aproximadamente 60-80% dos testes por cerca de 3 ou 4 dias após a diminuição da viremia. Diversos testes rápidos e kits comerciais de ensaio de imun absorção enzimática (ELISA) estão disponíveis, apontando sensibilidade de até 93%, podendo ser reduzida no caso de infecções secundárias (CASTELLANOS; CORONEL-RUIZ, 2014; STETTLER et al., 2016).

Agregando-se ao diagnóstico clínico, a detecção do antígeno viral NS1 ou de anticorpos IgM anti-DENV pode revelar se uma infecção por DENV é ativa, ou se ocorreu recentemente, desta forma este teste tende a ser mais utilizado, como ferramenta de vigilância, visto que em infecções primárias os anticorpos IgM só passam a ser detectados no 5.º dia após o início dos sintomas, coincidindo com a diminuição da viremia. Diversas metodologias de ELISA conseguem detectar este isotipo de imunoglobulina, variando em graus de sensibilidade e especificidade, o IgM permanece detectável por cerca de 3 meses após o início da sua produção (CASTELLANOS; CORONEL-RUIZ, 2014; HUNSPERGER et al., 2009; VÁZQUEZ, S et al., 2007).

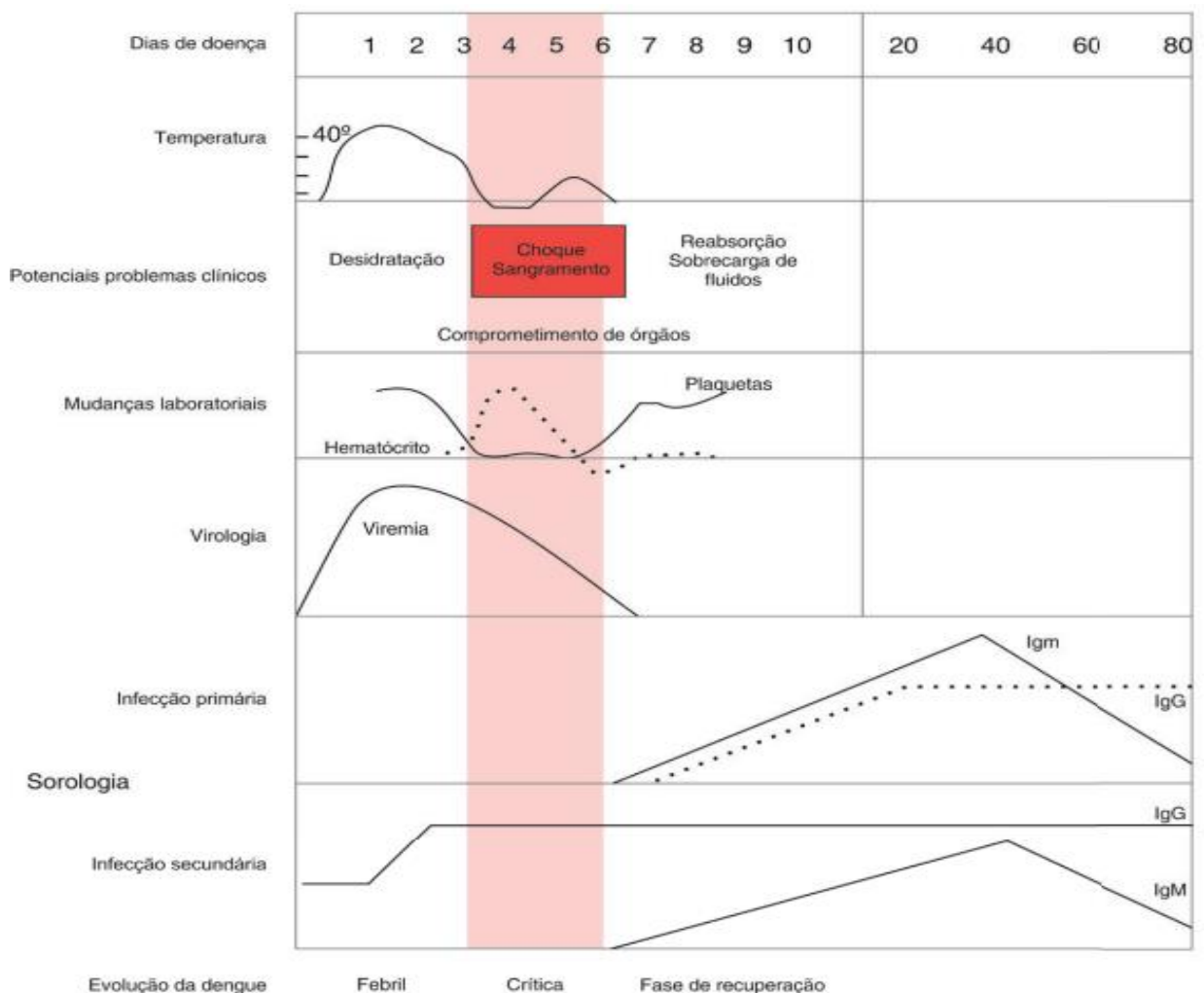


Figura 3 - Fases clínicas da dengue, alterações nos parâmetros laboratoriais e janelas de detecção imunológica.

Fonte: (BRASIL, 2016)

Já os anticorpos IgG anti-DENV aumentam os seus títulos lentamente em infecções primárias, só sendo detectado com títulos relativamente baixos, em cerca de 8 a 10 dias depois

da febre, o contrário ocorre em infecções secundárias, onde os títulos de IgG anti-DENV se elevam rapidamente, com o aparecimento dos sintomas, e os títulos de IgM, chegam a ser indetectáveis em alguns casos. Desta forma, as técnicas de inibição de hemaglutinação (IH) e ELISA para detecção de IgG são úteis para definir casos de exposição prévia (VÁZQUEZ, Susana et al., 2003; WHO, 2009a).

Além dos testes de detecção de anticorpos, testes de neutralização também podem ser utilizados, destacando-se o teste de neutralização por redução de placa (PRNT), amplamente empregado em investigações epidemiológicas e outros tipos de estudos, possibilitando uma análise quantitativa mais específica, no entanto, estes testes são mais sensíveis a interferentes diversos, reduzindo a sua reprodutibilidade, demandando mais tempo e recursos na padronização e validação (RAINWATER-LOVETT et al., 2012).

1.2. ZIKA

1.2.1. Marcos históricos e epidemiológicos

Assim como o DENV o vírus Zika (ZIKV) é pertencente à família Flaviviridae e além de pertencer ao mesmo gênero (flavivírus) os dois são principalmente transmitidos pelo mosquito *Ae. Aegypti*. O ZIKV foi descoberto e isolado pela primeira vez durante um estudo de vigilância de infecções por febre-amarela em primatas, a fêmea de macaco Rhesus, infectada pela ZIKV, vivia na floresta Zika, localizada em Uganda e por este motivo a recém-descoberta constatada em abril de 1947 foi batizada como o nome do local (DICK, 1952).

O primeiro relato na literatura, de infecção em seres humanos data de 1964, em um homem no ano de 1962 em Uganda, confirmada por isolamento viral e progressivo aumento no título de anticorpos para o ZIKV (JUNG et al., 2009; MACNAMARA, 1954; SIMPSON, 1964). Estudos genéticos posteriores apontaram a possível existência deste vírus desde 1920 na região, a partir daí o vírus percorreu outras regiões ao oeste da África e na década de 40 chegou ao sudeste da Ásia, originando então as duas linhagens africanas (grupo nigeriano e grupo ugandense MR766) e a linhagem asiática (FAYE et al., 2014; HADDOW et al., 2012).

A disseminação esporádica do vírus, permaneceu limitada a países, africanos e asiáticos, provocando pequenos surtos, até que no ano de 2007 a ilha de Yap, pertencente ao estado da Micronésia, foi atingida por uma grande epidemia, segundo Duffy et al. (2009) 75% da população da ilha foi infectada pelo vírus, devido à similaridade dos sintomas, as suspeitas iniciais apontavam para um surto de DENV, hipótese descartada após a identificação do RNA

do vírus Zika nas amostras dos pacientes, tornando esta a primeira epidemia registrada fora do território africano ou asiático.

Nos anos seguintes, outras ilhas na Oceania, foram duramente atingidas, dentre elas a Polinésia Francesa em 2013, o surto ocorrido nesta região, gerou uma estimativa de cerca de 28.000 casos de infecção por ZIKV, atingindo cerca de 11% da população. Durante estes surtos, notou-se que outras formas de transmissão, sem a necessidade da presença de um vetor, contribuíram para disseminação e aumento no número de casos, a transmissão vertical ocorrida durante o nascimento e a infecção por via sexual, foram apontadas como as principais vias de transmissão não vetorial. No decorrer do surto no território pertencente a França, foram identificadas amostras positivas para infecção aguda por ZIKV em 2,8% dos doadores de sangue, sendo que estes eram assintomáticos no período da doação, tornando a transmissão através da transfusão sanguínea uma preocupação (AUBRY *et al.*, 2018; CAO-LORMEAU *et al.*, 2014).

A situação epidemiológica do vírus, piorou em fevereiro de 2014, quando autoridades de saúde do Chile, confirmaram o primeiro caso de zika no território americano, no mês seguinte, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS) foi notificada pelo governo chileno acerca da transmissão autóctone do vírus no país, especificamente na Ilha de Páscoa (PAHO, 2015; TOGNARELLI *et al.*, 2015).

No ano de 2016, o ZIKV continuava a se espalhar pelas Américas, atingindo fortemente outros países, com índices endêmicos de mosquitos *Aedes*. Em fevereiro deste ano, cerca de 20 territórios e países em todo continente americano, relataram casos de transmissão local de ZIKV, simultaneamente, alguns países na África, relatavam surtos em larga escala, propiciados pela variedade de vetores artrópodes, mais especificamente mosquitos capazes de transmitir o vírus (METSKEY *et al.*, 2017).

1.2.2. Histórico do ZIKV no Brasil e na Bahia

A chegada do vírus ao continente sul-americano em 2014, juntamente com a notificação de transmissão autóctone, sinalizava a possibilidade de que os surtos agora atingissem grandes populações em centros urbanos. Ainda no segundo semestre de 2014, passou a ocorrer aumento significativo no número de atendimentos médicos devido a uma doença febril e autolimitada de causa desconhecida, em alguns estados do Nordeste brasileiro, atingindo as capitais do Rio Grande do Norte e Recife, e outras cidades em Sergipe e Maranhão. Nos primeiros meses de 2015, cerca de 7.000 casos de doença caracterizada por exantema maculopapular foram

reportados em toda região Nordeste, referências a um possível surto de rubéola, doença erradicada no Brasil, foram feitas por parte da mídia (BRASIL, 2017).

As autoridades brasileiras de saúde pública iniciaram a investigação para determinar a causa da patologia, analisando além da rubéola a possibilidade de casos de dengue ou chikungunya que chegara ao Brasil em 2014, além de outras doenças conhecidas presentes no território. Neste período, 13% das amostras coletadas e encaminhadas para diagnóstico diferencial, foram positivas para dengue, levando a crer em uma possível relação do DENV com o surto da até então denominada síndrome exantemática indeterminada (BRASIL, 2017a).

Em março de 2015, o ZIKV é detectado pela primeira vez em território brasileiro, no estado do Rio Grande do Norte (ZANLUCA et al., 2015), neste mesmo período, houve confirmação de casos de infecção por ZIKV em 7 pacientes no estado da Bahia (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Ao final do ano de 2016, foram registrados 216.207 casos prováveis de infecção por ZIKV, sendo mais da metade destes (130.701 casos) com posterior confirmação laboratorial, a zika atingia neste momento mais de 2 mil municípios brasileiros, caracterizando a maior epidemia provocada pelo vírus em todo o mundo (BRASIL, 2017a).

Os anos seguintes ao surto de 2016, apontaram forte queda no número de notificações de infecção por ZIKV, em 2017, 8.839 casos foram confirmados e no ano de 2018 uma quantidade próxima de casos suspeitos (8.680), foram notificados sendo 45,9% (3.984) confirmados. No ano de 2019, cerca de 10.768 casos prováveis de zika foram notificados ao Ministério da Saúde (BRASIL, 2020).

Na Bahia, durante o ano de 2015, foram notificados 32.544 casos prováveis, atingindo 298 (71,46%) municípios do estado, a maior parte dos indivíduos afetados possuía entre 20 e 39 e cerca 64,4% dos casos acometiam mulheres. Em todo o ano de 2016, 354 municípios baianos reportaram casos suspeitos de zika, neste ano uma redução drástica no número de casos confirmados laboratorialmente é notada pelas autoridades de saúde estaduais, apenas 376 amostras testaram positivamente por RT-PCR, em 54 municípios baianos. Os dados levantados pela Secretaria de Saúde estadual e o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, contrastam em número e proporção, visto que em 2016 foram notificados ao MS 51.796 provenientes da Bahia (BAHIA, 2016; BRASIL, 2018b).

Seguindo a tendência do restante do país, entre 2017 e 2019 o número de casos notificados e confirmados reduziu bastante em todo o estado, em 2017 2.217 casos suspeitos foram reportados ao MS, com confirmação laboratorial em apenas 12 casos, em 2019 2.049 casos foram notificados com incidência 13,8 casos/100 mil habitantes (BAHIA, 2018, 2019, 2020).

1.2.3. A epidemia de Síndrome Congênita associada ao Zika

Entre os anos de 2000 e 2014 foram registrados nos sistemas de vigilância em saúde do Brasil, cerca de 2.464 casos de nascidos vivos com microcefalia em todo território. Apenas no ano de 2015, 1.608 de microcefalia foram registrados, caracterizando um aumento de nove vezes a média dos 5 anos anteriores (GARCIA, 2018).

Em outubro de 2015 o estado de Pernambuco notificou ao Ministério da Saúde do Brasil, a ocorrência de 26 casos de microcefalia em seu território, o alto contraste epidemiológico com anos anteriores ativou os alerta de vigilância no estado classificando este como um evento de importância para a saúde pública estadual. Este aumento foi observado também em outros estados da região, duramente atingida pelas epidemias de zika (KLEBER DE OLIVEIRA et al., 2016; MARINHO et al., 2016).

A alteração no padrão de notificação e ocorrência de casos de microcefalia no Brasil, levou o MS a declarar, em novembro de 2015, emergência em saúde pública de importância nacional (Portaria n.º 1.813/2015), fato notificado também a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS). Em todo o ano de 2016, 5.204 casos de microcefalia foram notificados no Brasil e destes, 857 (17%) foram confirmados (FRANÇA, Giovanni Vinícius Araújo De et al., 2018).

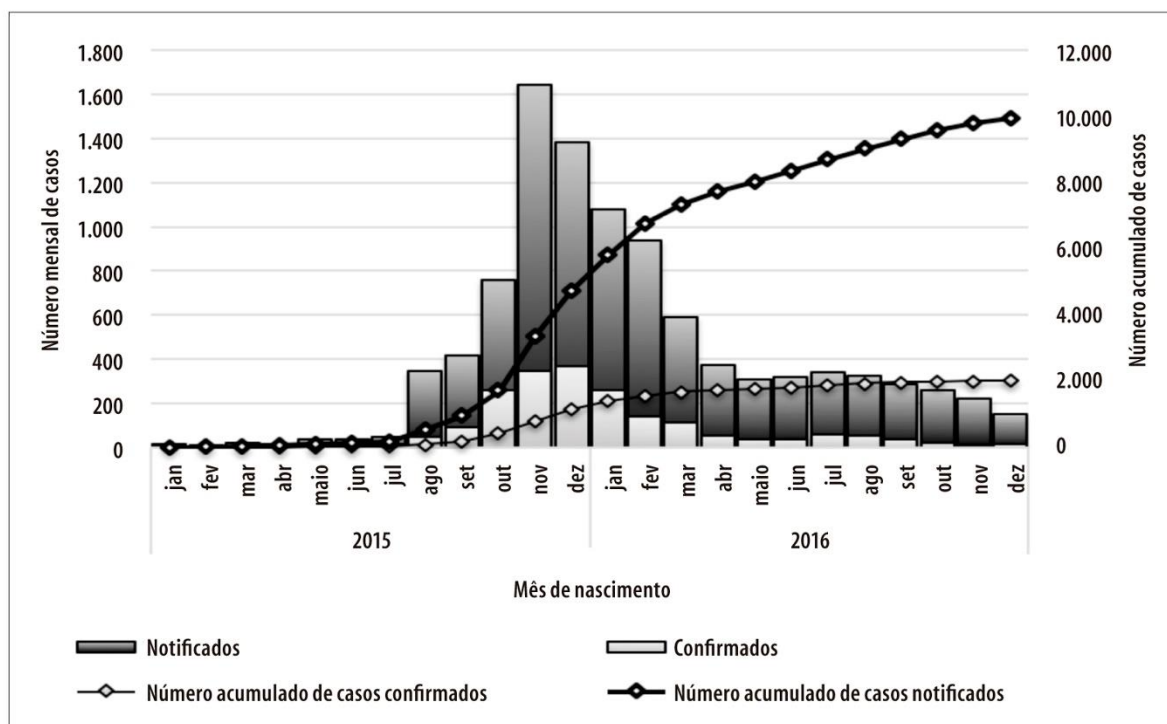


Figura 4 - Distribuição de casos notificados e confirmados de microcefalia conforme mês de nascimento nos anos de 2015 e 2016

Fonte: França 2018.

No mês de fevereiro de 2016, a OMS, reconheceu que o aumento no número de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos observados no Brasil em 2015 e na Polinésia Francesa em 2014, eram suficientes para constituir uma emergência de saúde pública de importância internacional (FRANÇA, et al., 2018; GARCIA, 2018). As declarações de emergência e a gravidade gerada pela situação epidemiológica mundial, motivaram estudos a níveis (Inter)nacionais, produzindo evidências, clínicas, laboratoriais e epidemiológicas que fomentaram estudos de causalidade desenvolvidos pela OMS, possibilitando a comprovação da existência de uma relação causal entre a exposição ao vírus Zika durante a gestação e o desenvolvimento de um defeito congênito raro no caso a microcefalia (RASMUSSEN et al., 2016).

Outros estudos reforçaram esses achados determinando a força da associação. A consistência entre os achados observados no Brasil e na Polinésia Francesa foi um fator fundamental na elucidação deste fenômeno (BRASIL et al., 2016; CAUCHEMEZ et al., 2016). Estudos sequentes mostraram que o período gestacional de maior risco para desenvolvimento de microcefalia encontra-se entre o fim do primeiro trimestre de gravidez e início do segundo, porém os danos ao Sistema Nervoso Central do feto foram reportados em gestantes expostas até a 39.º semana de gestação (CUEVAS et al., 2016; CUGOLA et al., 2016; FRANÇA, Giovanni V.A. et al., 2016).

Um terço dos municípios brasileiros apresentou ao menos 1 caso de microcefalia notificado, o agregado de casos dos anos de 2015 e 2016 (10.200 casos suspeitos de SCZ) aponta para uma maior concentração de ocorrências na região Nordeste do Brasil, onde 65,7% dos casos foram notificados, afetando 58,5% dos municípios da região (n=1.049). Pernambuco, Bahia e Paraíba foram os estados nordestinos mais duramente atingidos pela epidemia de microcefalia associada ao zika nestes anos (21,3%, 14,3% e 9% dos casos, respectivamente) (Figura 3).

Os anos seguintes foram caracterizados por uma regressão no quantitativo de casos notificados, no estado da Bahia foram relatados 157 casos suspeitos de SCZ, destes 33 foram confirmados e 8 óbitos foram registrados em 233 municípios do estado. Os índices permaneceram nivelados em 2018 quando 138 casos foram notificados e 10 óbitos relacionados a SCZ foram registrados, uma nova redução em 2019 foi observada no território baiano, 3 das 35 notificações foram confirmadas e apenas um óbito foi registrado no estado.

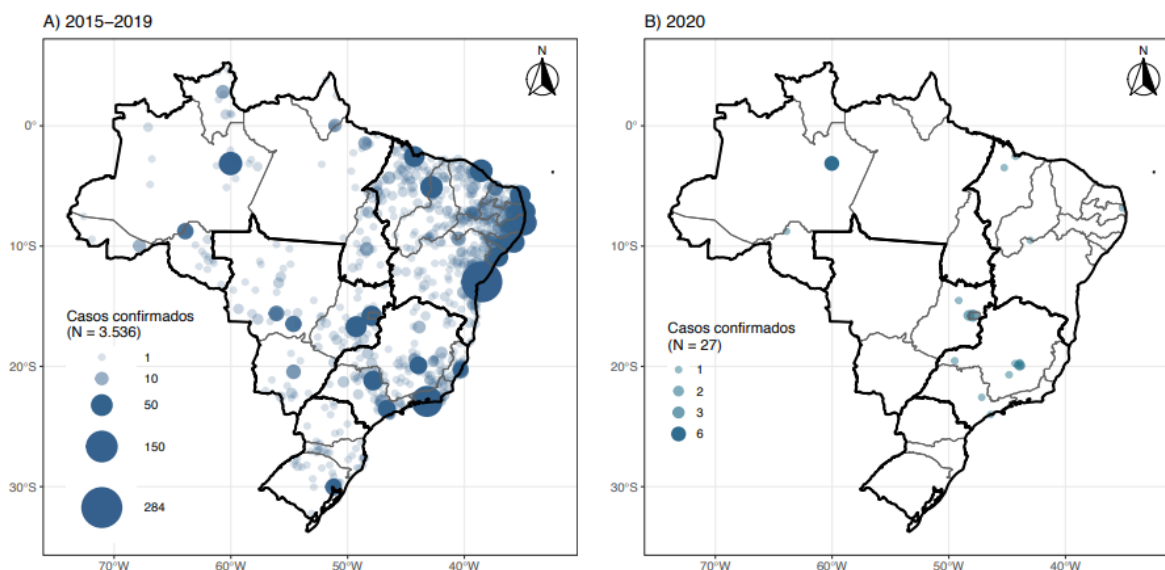


Figura 5 - Distribuição dos casos confirmados de Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika entre 2015 e 2020.

Fonte: (BRASIL, 2020).

1.2.4. Principais manifestações clínicas e suas complicações

Os sintomas clínicos da infecção por ZIKV podem variar bastante e se assemelhar aos causados por outras arboviroses, inclusive, endêmicas no país. Após a transmissão o vírus é incubado por cerca de 3 a 14 dias, os mecanismos patogênicos não são completamente descritos, a maioria dos autores, relata uma replicação exponencial em células próximas ao local de inoculação, com posterior disseminação para corrente sanguínea, atingindo também os linfonodos (BUCKLEY; GOULD, 1988; KROW-LUCAL; BIGGERSTAFF; STAPLES, 2017).

Assim como na dengue, a zika ou febre zika pode ser caracterizada como uma doença febril aguda e autolimitada, os sintomas iniciais apresentam-se geralmente entre 3 e 6 dias após a infecção, sendo assim, classicamente os sinais da doença, mais comuns, envolvem a febre moderada ou baixa, com temperaturas de até 38,5 °C, inflamação na conjuntiva ocular sem a presença de secreção purulenta, dor de cabeça, artralgia comumente relatada nas extremidades dos membros superiores e inferiores, exantema maculopapular pruriginoso dentre outros sintomas (NUGENT *et al.*, 2017).

Com menos frequência os pacientes infectados relatam dor retro orbital, vômitos, diarreia e aftas, alguns autores salientam que a fraqueza muscular (astenia) pós infecção também é frequente (DUFFY *et al.*, 2009; HEANG *et al.*, 2012). A redução da viremia comumente coincide com o desaparecimento dos sintomas, em até 7 dias. Alguns sinais clássicos de outras

infecções, como a artralgia intensa que ocorre em casos chikungunya, estão presentes com menos intensidade em casos de zika, ademais a cronicidade deste sintoma não parece ocorrer na doença causada pelo ZIKV.

Até o surto epidêmico, na Polinésia Francesa, ocorrido entre 2013 e 2014, a doença decorrente da infecção pelo ZIKV não era marcada pelo desenvolvimento de complicações severas, no entanto, o cenário mudou ao detectar-se um aumento esporádico no número de casos de Síndrome de Guillain-Barré na ilha, em pacientes infectados pelo ZIKV (CAO-LORMEAU et al., 2016).

As consequências do desenvolvimento desta doença autoimune, envolvem a perda da bainha de mielina nos neurônios e conseqüentemente paralisia aguda ou subaguda. Estudos etiológicos mostraram que o vírus Zika é altamente neurotrópico, atingindo células neurais progenitoras e células desenvolvidas, em diferentes estados de maturidade, justificando assim o desenvolvimento de SGB e outras complicações neurológicas como encefalite, parestesia e mielite, relatados em outros surtos da doença (CUNHA et al., 2016; MINER; DIAMOND, 2017; TANG, H. et al., 2016).

O aumento no caso de complicações neurológicas decorrentes da infecção pelo ZIKV, mostrou-se como um importante sinal de alarme, evidenciando a importância da vigilância epidemiológica afim de evitar e monitorar surtos. No entanto, o vírus continuou a se disseminar por pequenas ilhas do Pacífico Sul, até que surtos epidêmicos em grandes populações no continente americano, passaram a ocorrer a partir de 2015.

1.2.5. Desafios e ferramentas para o diagnóstico

Para o diagnóstico do ZIKV, uma combinação entre os dados clínicos e laboratoriais faz-se necessária para uma confirmação. No início da epidemia, os testes de biologia molecular, como PCR convencional e posteriormente o RT-PCR, eram os mais comumente utilizados para a detecção do vírus em casos agudos da doença, porém exames sorológicos e teste rápidos passaram a ser desenvolvidos e utilizados como ferramentas diagnósticas e de triagem respectivamente (ATIF et al., 2016; BRASIL, 2017b). Apesar de possuir duas linhagens principais (Africana e Asiática), os estudos filogenéticos do vírus não apontam a existência de mais de um sorotipo, como ocorre com o DENV, sendo assim, a possibilidade de infecções secundárias é remota. (CAO-LORMEAU et al., 2014).

Laboratorialmente, o diagnóstico específico para detectar o ZIKV, normalmente baseia-se na detecção do material genético do vírus, no material coletado de pacientes sob investigação,

o sucesso na aplicação de técnicas de biologia molecular nos casos de zika é altamente dependente do período de coleta da amostra, visto que os períodos de viremia não estão totalmente estabelecidos, desta forma o mais indicado é que testes como RT-PCR sejam realizados em até 5 dias após o início dos sintomas, conforme a Figura 6 (BRASIL, 2015).

No caso de recém-nascidos com suspeita de comprometimento neurológico devido à exposição da puérpera durante a gestação, estes necessitam de exames de imagem como tomografia computadorizada de crânio, ressonância de encéfalo e ultrassom trans fontanela para avaliação do comprometimento encefálico. (BRASIL, 2019; BRASIL et al., 2016).

Para a detecção e titulação de anticorpos a técnica sorológica utilizada comumente é o ELISA, para os isotipo IgM e IgG, teste de imunofluorescência também são utilizados para detecção de IgM, os resultados são melhor obtidos a partir do 5 dia após o início dos sintomas, a similaridade da estrutura do ZIKV com outros flavivírus exige que as técnicas baseadas na detecção de anticorpos busque ser o mais específica possível, visto que pode haver reação cruzada, principalmente em regiões endêmicas para DENV como é o caso do Brasil, afim de descartar possíveis reações cruzadas. Em outros países com presença de casos de encefalite japonesa, vírus do oeste do Nilo e vírus St. Louis, estes também são acrescentados no rol de detecção para auxiliar o diagnóstico de ZIKV (STETTLER et al., 2016).

No que se refere a imunoglobulina do isotipo IgG que possui importante papel neutralizante, o teste mais indicado é de Redução por Neutralização de Placas (PRNT) visto que este oferece uma maior especificidade na detecção destes anticorpos. Porém os resultados precisam ser interpretados com cautela, visto que pacientes com histórico prévio de contato com outros flavivírus, ou até mesmo vacinados contra febre amarela, podem apresentar um importante incremento no título de anticorpos IgG frente a infecção por Zika (LOW et al., 2021; SHAN et al., 2017).

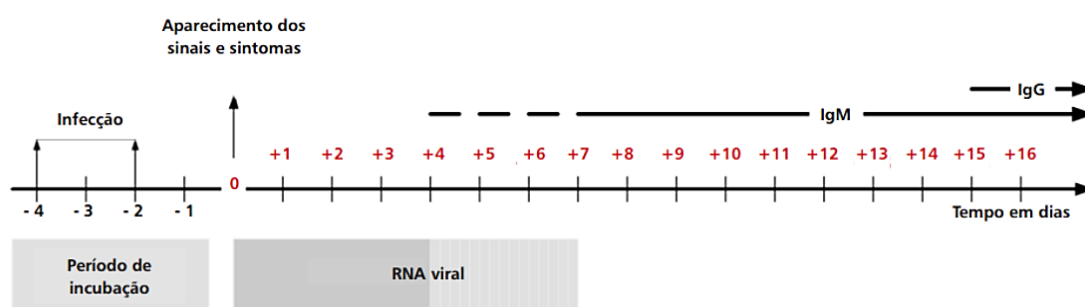


Figura 6 - Janelas de diagnóstico específico para zika.

Fonte: Adaptado de (SULLIVAN NICOLAIDES PATHOLOGY, 2014)

1.3. CHIKUNGUNYA

1.3.1. Marcos históricos e epidemiológicos

O vírus Chikungunya foi isolado pela primeira vez entre 1952 e 1953 na Tanzânia, trata-se de um alfavírus pertencente à família *Togaviridae*, que assim como DENV e ZIKV, compõe o rol de arboviroses transmitidas principalmente pelas fêmeas infectadas dos mosquitos *Ae. aegypti* e *albopictus*. A capacidade aumentada do CHIKV de invadir células endoteliais e epiteliais humanas, além de infectar macrófagos e células B, traduz a possibilidade de diferentes apresentações clínicas da doença, que variam de febre e dor intensa, até poliartralgia debilitante. A chikungunya é considerada a arbovirose com maior grau de associação com manifestações reumatológicas de longa duração, estimativas apontam que até 2 milhões de pessoas sofrem de dor incapacitante resultante da infecção por CHIKV (OZDEN et al., 2007; PIALOUX et al., 2007; STRAUSS; STRAUSS, 1994).

O vírus permaneceu por cerca de 50 anos restrito a epidemias ocasionais em países da África e Ásia (POWERS et al., 2001). Porém, desde o ano de 2004 o CHIKV se espalhou rapidamente para diversos continentes, sendo identificado em mais de 60 países. Até o momento são conhecidos três genótipos virais: África Ocidental (do inglês “West African”), leste/Central/Sul da África (ECSA, do inglês East Central South African) e Asiático (MASCARENHAS et al., 2018).

Nos anos próximos à virada do século, a linhagem ECSA esteve presente em diversos surtos descritos em regiões da África como Camarões, Quênia e Ilhas Reunião, nesta última localidade estimativas apontam que mais que um terço da população foi infectada pelo CHIKV. Entre 2004 e 2006 mais de 500.000 casos de infecção por CHIKV haviam sido reportados (PEYREFITTE et al., 2007, 2008; SCHUFFENECKER et al., 2006; WHO, 2015).

A rápida disseminação do vírus por estes territórios, possibilitou o desenvolvimento de mutações na estrutura genética de algumas cepas da linhagem ECSA, mais notadamente a mutação E1-A226V foi identificada, afetando a glicoproteína do envelope E1, fundamental para o aumento da capacidade viral em infectar o vetor *Aedes albopictus* (SCHUFFENECKER et al., 2006; TSETSARKIN et al., 2007; TSETSARKIN; CHEN; WEAVER, 2016).

Nos anos seguintes a 2006 diversos surtos foram relatados em outras regiões da Ásia como Tailândia, Cingapura e China e em 2007 relatos de transmissão local surgiram no continente europeu, atingindo principalmente a França e Itália, que reportou a ocorrência de 197 casos em localidades específicas com a presença do *Ae. Albopictus*, o continente europeu

voltaria a ser atingindo em 2014 e 2015, neste último ano aproximadamente 1.500 casos foram reportados principalmente na França e no Reino Unido (DUONG et al., 2012; GOULD et al., 2010; LEO et al., 2009; REZZA et al., 2007; RIANTHAVORN et al., 2010).

1.3.2. Histórico do CHIKV no Brasil e na Bahia

O ano de 2013 foi marcado pela chegada do vírus ao continente americano, a partir da detecção de dois casos de transmissão autóctone na Ilha de St. Martin, pertencente ao território francês na região do caribe, nos anos seguintes o México e o Panamá passaram a relatar casos em seus territórios, sendo o genótipo asiático responsável pelos surtos nessas regiões e através do continente americano no mesmo ano (MASCARENHAS et al., 2018; WAHID et al., 2017).

O Ministério da Saúde do Brasil já registrava casos importados de CHIKV desde 2010, no entanto, foi no estado do Amapá, em 2014, que o primeiro caso de transmissão autóctone veio a ser registrado no Brasil (PAHO, 2020). Neste mesmo ano a cidade de Feira de Santana, no estado da Bahia, foi atingida pelo primeiro surto de infecção por CHIKV provocada pelo genótipo ECSA nas Américas (FARIA et al., 2016; LEPARC-GOFFART et al., 2014; NUNES, M. R. T. et al., 2015).

Os anos de 2015 e 2016 marcaram o súbito de aumento no relato de casos de CHIKV no Brasil, em 2016 277.882 casos prováveis foram reportados ao Ministério da Saúde brasileiro e 196 mortes tiveram como causa complicações ligadas a infecção por CHIKV. A região Nordeste do país foi a mais duramente atingida concentrando cerca de 86% das notificações em todo o território, deste modo os nove estados presentes na região registraram uma média de incidência de 415,7 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2018a; FARIA et al., 2016). Já em 2017, 185.593 casos prováveis de febre de chikungunya foram registrados no país, esse número reduziu para 87.687 casos notificados em 2018 e a incidência nacional foi quantificada em 42,1 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2019a).

Em 2014 a transmissão do vírus já era sustentada no estado da Bahia, neste ano 2.112 casos foram reportados no território baiano, o coeficiente de incidência atingiu a marca de 13,96 casos/100.000 habitantes. Em 2015 e 2016 o estado registrou os maiores números de casos desde o início do cenário epidêmico, nesses dois anos, quase 130 mil casos foram reportados na Bahia, sendo o ano de 2016 apontado como o de maior incidência (632,16 casos prováveis/100.000 habitantes), a alta súbita foi interrompida nos anos seguintes e o número de casos notificados caiu para 11.135 em 2017 e 4.368 em 2018. Até março de 2019 a Bahia mostrava uma redução 66,5% de casos confirmados em comparação com o ano anterior, porém

a tendencia de queda não se manteve visto que o estado reportou neste ano 13.176 casos prováveis, sendo os maiores indices de notificação presentes entre maio e dezembro de 2019 (BAHIA, 2019; MERCADO-REYES et al., 2019).

1.3.3. Principais manifestações clínicas e suas complicações

“Aqueles que se dobram”, este é o significado da palavra chikungunya na língua Kimakonde, falada por populações na Tanzânia e Moçambique, no continente Africano. A doença que tem como principal característica a presença de inflamações que comprometem as articulações, provocando nos indivíduos uma mudança de postura, curvando-se devido às dores, recebeu este nome quando foi primeiramente descrita em 1952, no leste da África, em Newala, cidade dentro do território da Tanzânia (CASTRO; LIMA; NASCIMENTO, 2016; WHO, 2015).

O curso da doença provocada pelo CHIKV, pode ser mais bem compreendido quando dividido em três fases distintas: aguda, subaguda e crônica. Casos de infecção assintomática são de certa forma comuns, a ocorrência e quantificação desses casos, parece ter relação com variáveis específicas dentro das epidemias, afetadas, pela faixa etária mais atingida, a cepa viral circulante e de maneira indireta pela escolha do modelo investigativo utilizado para identificar e confirmar infecções deste tipo (CUNHA, R. V; TRINTA, 2017).

Durante a fase aguda da doença, os sintomas tendem a persistir por cerca de 10 dias, após seu início, quando comparadas as taxas de casos sintomáticos em infecções por outras arboviroses com o CHIKV este último se destaca, tendo em vista que estudos de acompanhamento estimam que aproximadamente 70% dos indivíduos infectados pelo CHIKV desenvolverão sintomas como febre alta e intensa algia. As fases pós-aguda e crônica, apresentam uma maior relevância no ponto de vista clínico da doença, principalmente em populações idosas, visto o seu potencial de complicações severas e até mesmo incapacitantes nesta faixa etária (DE LA HOZ et al., 2015; HORCADA; DÍAZ-CALDERÓN; GARRIDO, 2015; THIBERVILLE et al., 2013a).

Apesar da existência de sintomas inespecíficos, na fase aguda, outras manifestações clínicas mais características da infecção por CHIKV podem estar presentes como dores nas articulações, erupção cutânea e linfadenite, além de impactos no sistema imune, resultando em linfopenia e trombocitopenia leve ou moderada (CUNHA, R. V; TRINTA, 2017; THIBERVILLE et al., 2013b). A autolimitação da doença é também presente em quadros de

chikungunya, em sua maioria os sintomas permanecem por até 7 dias e o paciente cursa para a recuperação (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Apesar de a maioria dos pacientes sintomáticos recuperar-se completamente, alguns podem continuar apresentando dor articular, por cerca de 3 meses após o fim dos demais sintomas, sendo esta a característica principal da fase pós-aguda da doença (BRASIL., 2015). A população idosa é a mais propensa ao desenvolvimento da fase crônica desta arbovirose, havendo relatados de persistência da artralgia por cerca de 3 a 5 anos em alguns pacientes, o impacto na qualidade de vida das pessoas atingidas que evoluíram até a fase crônica é perceptível em regiões atingidas por epidemias de CHIKV. Além disso, alguns estudos evidenciam uma maior propensão a desenvolvimento de formas graves da doença na população infantil, especialmente em recém nascidos (DE LIMA et al., 2020; THIBERVILLE et al., 2013b).

A existência de casos atípicos durante a infecção aguda, é constantemente relatado na literatura desde o surto epidêmico em 2006, análises posteriores constataram a existência de complicações neurológicas, comprometimento renal, hepático, pulmonar e cardíaco, principalmente em pacientes idosos, potencialmente relacionadas a infecção por CHIKV (DE LA HOZ et al., 2015; SCHUFFENECKER et al., 2006).

Alguns autores ressaltam que a gravidade e o curso da doença, podem ter relação direta com uma resposta imune exacerbada a infecção, além do desenvolvimento de fatores autoimunes e resistência viral que agravam e propiciam a existência de complicações crônicas e incapacitantes, a inexistência de uma vacina comercialmente distribuída ou de um tratamento específico são ainda mais preocupantes visto o cenário epidemiológico atual (HORCADA; DÍAZ-CALDERÓN; GARRIDO, 2015; LONG; HEISE, 2015; PROW et al., 2019)

1.3.4. Desafios e ferramentas para o diagnóstico

Diferentes métodos diagnósticos estão disponíveis para detecção de infecção por CHIKV, a eficiência e a escolha do método dependem fortemente do período da doença e do objetivo do teste, devendo ser considerada a presença de viremia e o tempo para soroconversão e desenvolvimento de resposta imune humoral contra o vírus. Detecção de RNA viral, identificação de anticorpos específicos contra o vírus e o isolamento viral, figuram como as metodologias de diagnóstico disponíveis.

No caso de testes de biologia molecular, estes buscam a detecção de sequências genéticas específicas do CHIKV, tendo como alvo genes não estruturais que conservam o genoma viral ou regiões específicas responsáveis pela codificação de proteínas formadoras da estrutura viral,

como as proteínas de envelope (E1 e E2). Por se tratar de um vírus de RNA, a técnica de PCR utilizando a transcrição reversa é aplicada antes da amplificação da(s) região(ões) de interesse (PASTORINO et al., 2005; PFEFFER et al., 2002).

Certamente, a detecção direta do vírus por meio de isolamento viral é a técnica padrão ouro para a maioria dos diagnósticos de doenças virais, como a febre chikungunya, no entanto, essas técnicas normalmente exigem mais tempo e recursos para o emprego, normalmente estas técnicas são utilizadas durante a descoberta dos vírus ou início de surtos epidêmicos, quando não existem outros testes específicos disponíveis (LELAND; GINOCCHIO, 2007). A maioria dos protocolos de detecção do CHIKV por meio de isolamento viral utiliza células Vero E6, linhagem obtida a partir de células epiteliais do rim de um macaco-verde africano.

Com o passar dos anos, as técnicas de detecção de anticorpos contra o vírus, tem se tornado cada vez mais sensíveis e específicas, diversos testes como ELISA, imunofluorescência ou ensaios baseados em imunocromatografia estão disponíveis para diagnóstico de CHIKV. O momento de coleta da amostra é fundamental para sucesso no emprego da técnica escolhida, normalmente para diagnóstico clínico e pesquisas soro epidemiológicas, os testes de ELISA são amplamente utilizados, para detecção de imunoglobulina, geralmente dos isotipo IgM e IgG anti-CHIKV. Anticorpos IgM são normalmente encontrados em soros coletados de pacientes entre o terceiro e oitavo dia desde o início dos sintomas, diversos estudos apontam o quarto dia do curso da doença como o ideal para detecção deste isotipo, já para anticorpos IgG as chances de detecção são aumentadas por volta do sexto dia da doença (Figura 7) (CHUA et al., 2017; PRAT et al., 2014; PRINCE et al., 2015; PROW et al., 2019).

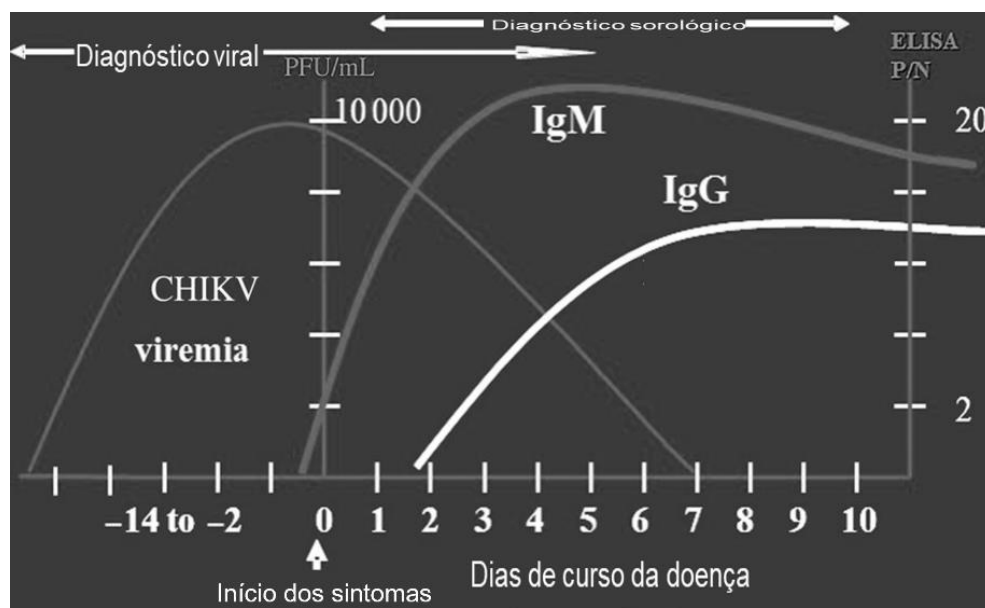


Figura 7 - Janelas de diagnóstico específico para Chikungunya.
Fonte: Adaptado de (JOHNSON; RUSSELL; GOODMAN, 2016)

1.4. INQUERITOS SOROEPIDEMIOLOGICOS

No Brasil, os dados secundários provenientes dos sistemas de informação em saúde, são comumente utilizados como termômetro para a aplicação de medidas de intervenção e como fonte de dados principais para alguns levantamentos epidemiológicos, porém apesar de fundamentais, estes dados secundários são insuficientes, principalmente no contexto de doenças com alta taxa de casos assintomáticos, como as arboviroses (NORONHA, 2002).

Neste caso, inquéritos soro epidemiológicos, são ferramentas uteis tanto no curso de grandes epidemias quanto após. Os dados gerados por este tipo de estudo, são importantes não só para pesquisadores, mas também, para órgãos (Inter)nacionais responsáveis pela saúde pública, servindo como ferramenta de apoio ao planejamento em saúde, uma vez que possibilita a identificação de fatores individuais e coletivos que contribuem de maneira direta ou indireta com o curso e distribuição de epidemias (MALTA et al., 2008).

Inquéritos soro epidemiológicos possuem grande versatilidade metodológica, o que propicia ao pesquisador uma gama de desenhos de estudo e testes diagnósticos, escolhidos da forma mais apropriada para os objetivos que se deseja alcançar, considerando também, os recursos disponíveis e informações preexistentes acerca das áreas objeto de pesquisa. Em casos onde os níveis de incidência são avaliados, testes moleculares e para detecção de anticorpos IgM são mais comumente utilizados, já, grande parte dos estudos de soroprevalência utiliza técnicas de detecção de anticorpos IgG específicos (MALTA et al., 2008).

A quantificação da ocorrência de casos em determinada população, possibilita a identificação e o estudo de fatores de risco associados a circulação de doenças, como as provocadas pelos arbovírus DENV, ZIKV e CHIKV. Além disto, estudos de soroprevalência são úteis para dimensionar a imunidade de grupo e quando somados a outros estudos e indicadores, podem servir como ferramenta de avaliação das medidas de controle aplicadas em determinada região (PÉRISSÉ et al., 2020; TEIXEIRA, M. da G. et al., 2002).

A tabela 1 demonstra um breve levantamento de alguns estudos de soroprevalência para dengue, zika e chikungunya realizados no Brasil entre 1999 e 2020. A grande maioria dos estudos deste tipo realizados no país, tratam da avaliação epidemiológica do DENV em diversas regiões do país, visto que este vírus circula a décadas em território brasileiro, sendo possível a observação fatores de risco em populações específicas, a exemplo de crianças, estudantes de escolas públicas e parturientes (NETTO et al., 2017; TEIXEIRA, Maria G. et al., 2012).

Em contraste ao grande número de inquéritos soroprevalências para o DENV, são escassos os estudos de soroprevalência desenvolvidos para o zika e chikungunya no Brasil, fato que pode estar relacionado com a recente introdução destes arbovírus no território, ou com a diminuição abrupta no número de casos após as epidemias de 2015 e 2016 no Brasil.

Tabela 1 - Principais estudos de soroprevalência de Dengue, Zika e Chikungunya, realizados no Brasil entre 1999 e 2020.

Autores	Localidade	Período de realização	Total de participantes	Método(s) de detecção	Soroprevalência
Dengue					
Vasconcelos et al., 1999	São Luís, Paço do Lumiar e São José do Ribamar (MA)	1996	1.218	IH	41,4%, 55,4% e 58%
Teixeira Mda et al., 2002	Salvador (BA)	1998	1.515	IH	68,7%
Teixeira et al., 2012	Salvador (BA)	1998 e 2002	625 (1998) e 289 (2000)	IH	26,6% (1998) e 33,2% (2000)
Périssé et al., 2020	Rio de Janeiro (RJ)	2018	2.120	TR ZDC	28,9%
Zika					
Netto et al., 2017	Salvador (BA)	2013-2016	633	ELISA/PRNT	63,3%
Perissé et al.,	Rio de Janeiro (RJ)	2018	2.120	TR ZDC	3,2%
Chikungunya					
Netto et al., 2017	Salvador (BA)	2013-2016	633	ELISA/PRNT	7,4%
Cunha et al., 2017	Riachão do Jacuípe (BA)	2016	120	ELISA	20%
Teixeira et al., 2021	Feira de Santana (BA)	2016-2017	1.981	ELISA	22,1%

IH: Teste de Inibição da Hemaglutinação; TR ZDC: Teste Rápido imunocromatográfico para Zika, Dengue e Chikungunya; ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*); PRNT: Teste de Neutralização por Redução de Placas (do inglês: *Plaque Reduction Neutralization Test*).

Fonte: Elaboração do autor

2. JUSTIFICATIVA

As grandes epidemias de arboviroses ocorridas na última década, deixaram sequelas visíveis na população, apesar do número considerável de estudos realizados, ainda não sabemos o real impacto dessas epidemias em regiões mais afastadas dos grandes centros urbanos, diversos fatores podem justificar a pequena quantidade de dados disponíveis neste contexto, visto que a subnotificação, dificuldade de acesso a ferramentas de diagnóstico e a ocorrência de casos assintomáticos, são fatores obstantes, presentes no contexto atual. Neste caso, estudos de soroprevalência são úteis para quantificar a proporção de indivíduos previamente expostos a estas e outras doenças, além de permitir a identificação de indivíduos ainda susceptíveis a infecção, dado útil para o direcionamento e implementação de medidas de prevenção nesta população.

As estratégias de controle do vetor e redução dos fatores de risco associados as infecções, ainda é falha ou precária em muitas partes do mundo, este evento somado ao avanço antropológico descoordenado para áreas de selva, nos permite entender porque as arboviroses são e provavelmente continuarão sendo um problema de saúde pública a nível mundial, mesmo com o desenvolvimento de vacinas e tratamentos específicos, não é possível determinar como estes agentes patológicos irão se comportar nos próximos anos.

O estado da Bahia, é a quinta maior Unidade da Federação em tamanho territorial e a quarta maior em tamanho populacional, nos últimos 10 anos o território baiano tem sido afetado por grandes epidemias sazonais de arboviroses, inclusive surtos com circulação simultânea de dois ou mais vírus, como em 2016. Estudos epidemiológicos de ZIKV, DENV e CHIKV, além de não serem tão frequentes, se concentram mais nos grandes centros urbanos, daí surge a importância da realização de estudos epidemiológicos que tenham com objetivo, elucidar e contribuir com a vigilância e controle das arboviroses em outras populações, como os residentes do município do Conde.

Conforme o último censo populacional realizado em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apenas 13,6% das residências do município possuíam esgotamento sanitário adequado e a maioria da população encontrava-se abaixo da linha da pobreza, ainda segundo o censo, aproximadamente 49% da população vive na zona rural do município e quase metade das residências nesta região, ainda utilizam taipa como material de construção ou são de alvenaria sem revestimento. Além destes fatores socioeconômicos e domiciliares, constantemente o Levantamento Rápido de Índices para *Aedes aegypti* (LIRAA),

sinaliza o Conde como uma região em alerta para epidemias deste vetor artrópode, sinalizando a sua presença e a necessidade de atenção específica para arboviroses transmitidas por este.

Desta forma, propomos um estudo para avaliar a prevalência de Zika, Dengue e Chikungunya em indivíduos residentes do Conde, a fim de auxiliar na compreensão do real impacto ocorrido após as epidemias de 2016 e fomentar estudos e ações governamentais futuras acerca das medidas de controle destas arboviroses.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Identificar a soroprevalência e distribuição das infecções prévias pelo vírus Zika, vírus Dengue e vírus Chikungunya, numa população do estado da Bahia distante de um grande centro urbano.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever as características sociodemográficas da população.
2. Estipular a prevalência de indivíduos com exposição prévia aos vírus Zika, Dengue e Chikungunya na zona rural.
3. Estipular a prevalência de indivíduos com exposição prévia aos vírus Zika, Dengue e Chikungunya na zona periurbana.
4. Identificar possíveis fatores associados a exposição prévia aos arbovírus estudados.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Um estudo de corte transversal foi realizado no município do Conde, Bahia, durante o mês de fevereiro de 2019.

O Conde é um município pertencente à mesorregião do Nordeste Baiano (Figura 1) está localizado a cerca de 170 km de Salvador, capital do estado da Bahia, Brasil; possui uma área territorial de 931,106 km² e sua população era estimada em 25.837 habitantes no ano de 2019, possuindo uma densidade demográfica de 24,49 hab./km². Dentro da microrregião de Entre Rios o município faz divisa com: Esplanada, Jandaíra e Rio Real.



Figura 8 - Localização do município do Conde no estado da Bahia.
Fonte: (ABREU, 2006)

O município é um importante roteiro turístico pertencente ao litoral norte do estado, a sua área urbana concentra as atividades de serviço turístico e de comércio, enquanto na região rural o trabalho agrícola e a pesca são os principais fatores econômicos. O bioma predominante na região é a Mata Atlântica definindo o clima como tropical semiúmido, a temperatura e a pluviosidade média anual é de 25,4 °C e 1097 mm respectivamente.

Inicialmente as áreas do município foram classificadas entre urbana e rural, com base nos setores censitários definidos pelo IBGE, que diferencia as regiões urbanas e rurais a partir da concentração populacional e dos tipos de moradia presentes naquela região. Desta maneira, o município é subdividido em 44 setores censitários, sendo 22 rurais e 22 urbanos (Figura 8).

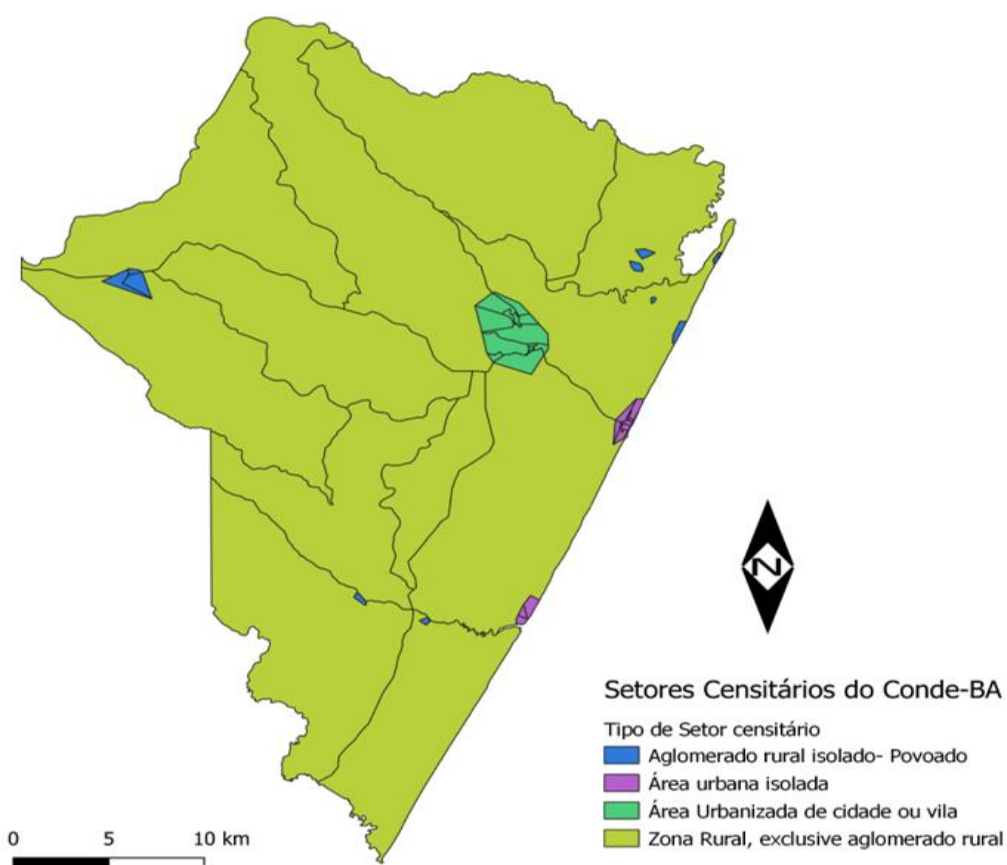


Figura 9 - Divisão dos 44 setores censitários do município do Conde segundo IBGE.
Fonte: (IBGE, 2021)

4.2. COLETA DE DADOS

4.2.1. Recrutamento e Inclusão dos participantes

As estratégias de recrutamento de participantes dos setores censitários rurais e urbanos do município foram distintas. Na zona rural, primeiramente, foram mapeadas com auxílio de imagens de satélite geradas pelo programa Google Earth® as moradias localizadas nos vilarejos de Buri, Camarões e Jenipapo, três localidades afastadas do centro urbano do município, estas residências foram então devidamente identificadas e visitadas pelas equipes de campo, com os agentes de saúde locais todos os moradores dos três vilarejos foram convidados a participar do estudo.

A fim de recrutar indivíduos, em setores censitários urbanos, foram montados em dois postos de saúde, localizados em Morro e Vila do Conde (Figura 9), postos fixos de recrutamento e coleta. Nestes pontos, foram admitidos ao estudo indivíduos consecutivos convocados pelos agentes de saúde e pela equipe de campo. As admissões e coletas foram realizadas simultaneamente durante o mês de fevereiro de 2019.

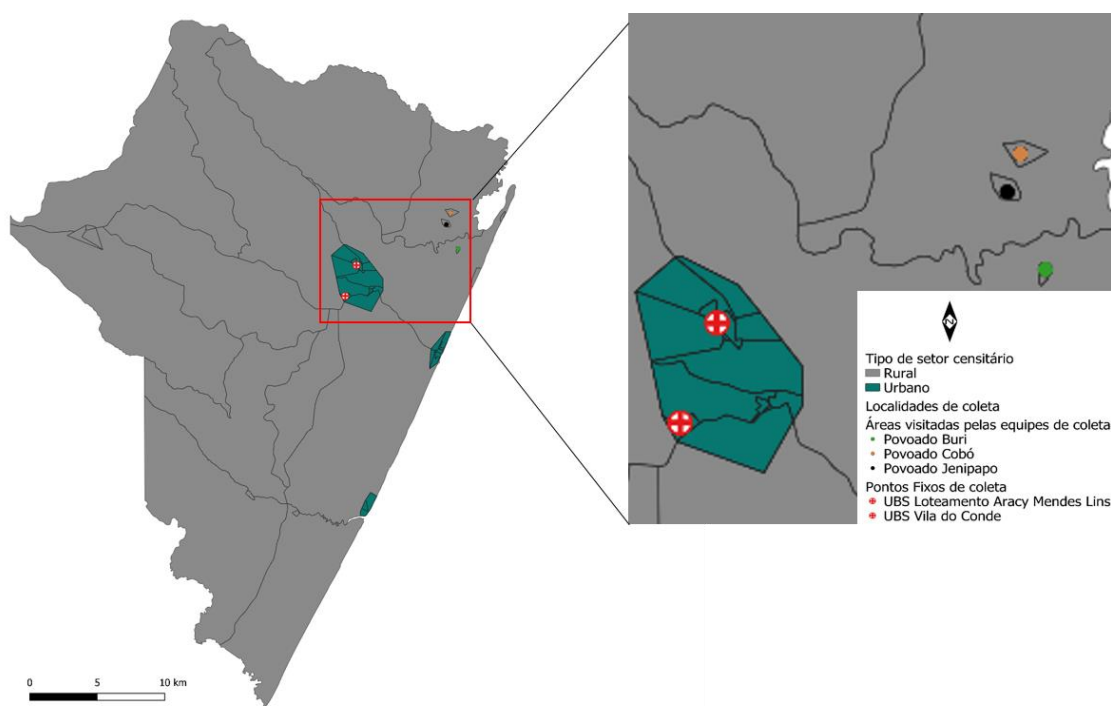


Figura 10 - Mapa dos setores censitários do município do conde estratificados entre Rural e Urbano e pontos de recrutamento de participantes.

Fonte: Elaboração do autor

4.2.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos:

- Com idade maior que 4 anos completos;
- De ambos os sexos;
- Com residência fixa no município do Conde por no mínimo 3 anos, até a data inclusão no estudo;

4.2.3. Critérios de exclusão

- Indivíduos residentes em outras áreas rurais, que não as contidas no estudo.
- Indivíduos residentes em áreas rurais, incluídos em pontos de coleta nas áreas urbanas.
- Indivíduos com quantidade de sangue coletada considerada insuficiente para a realização dos testes sorológicos.

4.2.4. Coleta e armazenamento de dados

Um questionário padronizado foi aplicado a todos os participantes do estudo para obter informações demográficas e socioeconômicas de interesse. Além disto, foram coletados dados acerca de episódios anteriores de Dengue, Zika e Chikungunya.

Os questionários foram preenchidos em dispositivos eletrônicos portáteis designados exclusivamente para esse fim, objetivando garantir a segurança e o armazenamento apropriado dos dados estes foram coletados diretamente através do software REDCap (*Research Electronic Data Capture*) *Mobile App* v.5.0.9.

4.2.5. Coleta e processamento das amostras biológicas

Amostras de sangue venoso foram obtidas por punção de veia periférica, por membros das equipes habilitados. Após a obtenção do sangue venoso em tubos de coleta a vácuo com gel separador, as amostras foram devidamente identificadas e mantidas a 4 °C durante todo o transporte até o centro de processamento montado pela equipe do estudo ainda no município.

Para obtenção do soro sanguíneo as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 5 minutos. Alíquotas com quantidade mínima de 100 microlitros, foram preparadas e refrigeradas a -20 °C, possibilitando seu transporte até o Laboratório de Patologia Experimental (LAPEX) do Instituto Gonçalo Moniz (IGM/FIOCRUZ-BA) em Salvador.

As alíquotas foram então organizadas, em caixas de congelamento e acondicionadas a -80 °C a fim de garantir ao máximo a integridade dos componentes presentes no soro.

4.3. TESTES LABORATORIAIS

4.3.1. ELISA IgG anti-DENV, anti-ZIKV e anti-CHIKV

Na pesquisa de anticorpos do isotipo IgG, anti-DENV, anti-ZIKV e anti-CHIKV foram utilizados testes comerciais produzidos pela fabricante Euroimmun (Lüberg, Alemanha), todos, baseados em um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) indireto, possibilitando um teste *in vitro* semiquantitativo.

Segundo as recomendações do fabricante, 10 µl de cada amostra foram diluídas em 1000 µl (1:101) de um tampão de diluição pronto para uso fornecido no kit, então, 100 µl de cada diluição, dos calibradores e dos controles positivo e negativo foram distribuídos entre os 96 poços da microplaca, seguindo um padrão pré-determinado (Figura 6). Uma película adesiva, fornecida com o kit, foi então disposta sobre os poços e a placa seguiu para a incubadora, onde permaneceu por 60 minutos a temperatura de 37 °C.

Após a incubação inicial os poços foram lavados utilizando uma lavadora de placas automática, todos os poços foram lavados 3 vezes com 450 µl do tampão de lavagem diluído, conforme instruções do fabricante. Após a lavagem procedeu-se com a etapa de incubação do conjugado, onde 100 µl do conjugado enzimático pronto para uso, foi distribuído em todos os poços da placa, permanecendo em temperatura ambiente (18 a 25 °C) por 30 minutos. Após esta nova incubação a placa foi novamente lavada, seguindo o mesmo procedimento anteriormente descrito.

Com o término da lavagem, todos os poços da microplaca receberam então 100 µl do substrato cromógeno também pronto para uso, este é incubado por 15 minutos a temperatura ambiente (18 a 25 °C), ao abrigo da luz e de possíveis interferentes externos a ação da enzima, ao término desta última incubação uma reação de cor deve ser visível nos poços, principalmente nos que contém o controle positivo e os calibradores. Nestes kits comerciais o ácido sulfúrico

a 0,5 M é utilizado como tampão de parada, 100 µl deste reagente são adicionados em cada poço da microplaca.

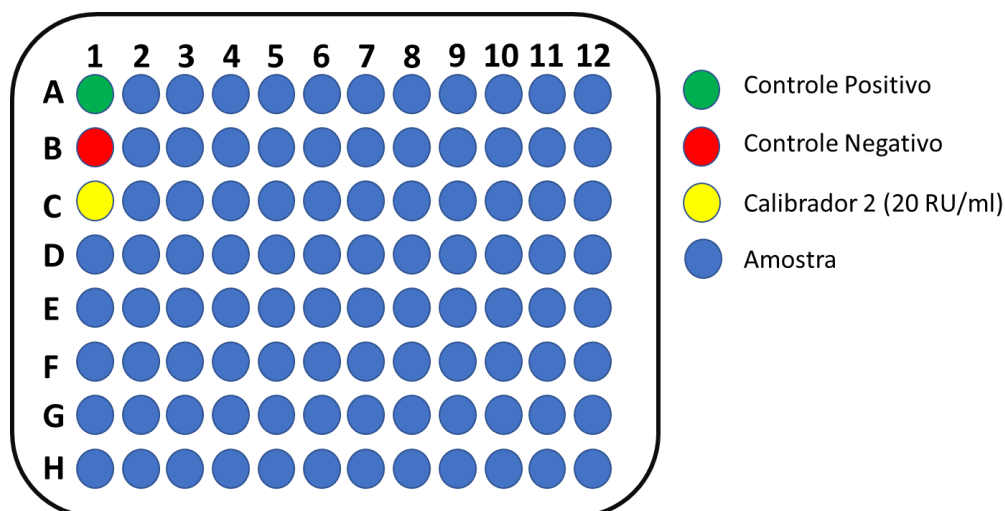


Figura 11 - Esquematização da microplaca de 96 poços de ELISA IgG anti-DENV, ZIKV e CHIKV

Fonte: Elaboração do autor

As leituras foram realizadas utilizando o aparelho *Multiskan™* FC, um fotômetro de microplacas manufaturado pela *Thermo Scientific™*. A absorbância de cada poço foi lida utilizando um comprimento de onda de 450 nm, utilizando o filtro de 620 nm como referência. Os resultados absolutos em densidade ótica obtidos através da leitura da placa de ELISA foram calculados com base na fórmula:

$$\frac{\text{Absorbância da amostra}}{\text{Absorbância do calibrador 2}} = \text{Razão}$$

A partir da razão resultante do cálculo, os resultados foram categorizados conforme os pontos de corte estabelecidos pela fabricante do kit: Razão <0,8 – Resultado não reagente; Razão ≥0,8 a <1,1 – Resultado indeterminado; Razão ≥1,1 – Resultado reagente. Todas as amostras com resultados indeterminados ou inválidos foram novamente testadas para uma caracterização definitiva.

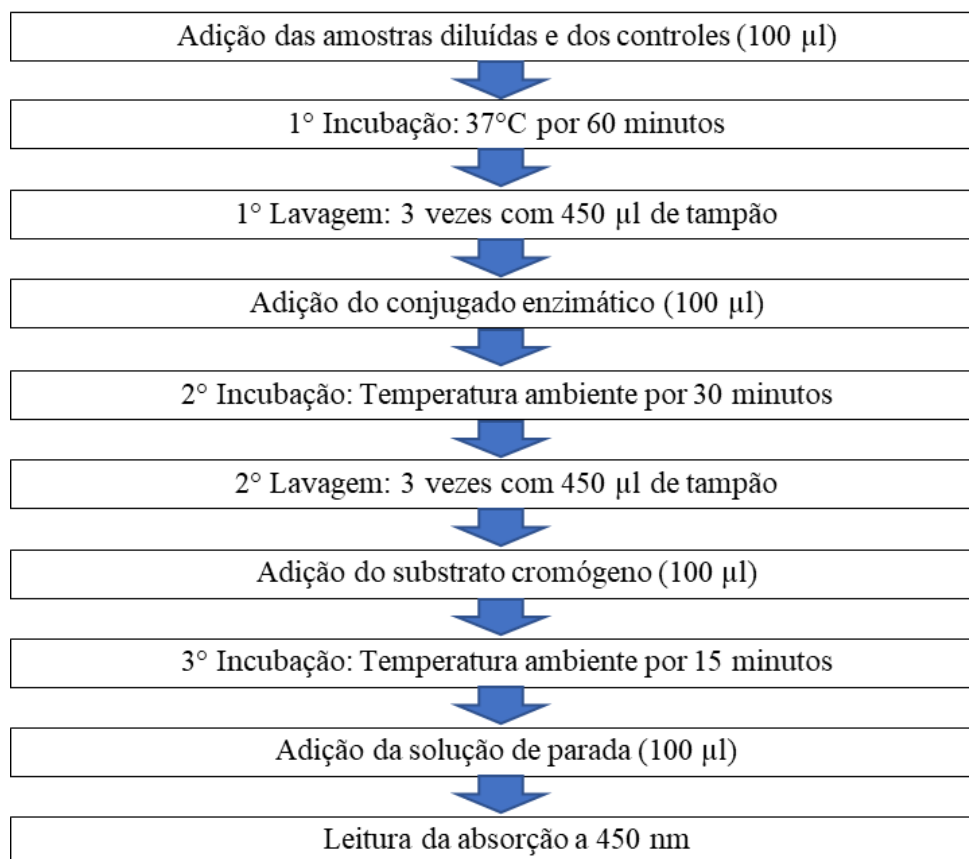


Figura 12 - Resumo da execução dos testes ELISA IgG anti-DENV, ZIKV e CHIKV da marca Euroimmun.

Fonte: Elaboração do autor

4.3.2. Teste de neutralização por redução de placas (PRNT) para vírus Zika

As amostras com resultado positivo para presença de anticorpos anti-ZIKV pelo ELISA foram também testadas pelo teste de neutralização por redução de placas (PRNT). O PRNT é uma técnica amplamente utilizada para identificar e quantificar indiretamente anticorpos neutralizantes presentes na amostra testada, contra um vírus determinado.

Para a aplicação da técnica, faz-se primeiramente necessária a diluição sequencial da mesma amostra, de soro a ser testado, na maioria dos protocolos a diluição é feita com o meio de cultura celular apropriado para a adição de uma suspensão viral, que possui sua titulação previamente definida, essa mistura pode ser feita em placas de cultivo celular ou em tubos de amostra. Cada diluição sequencial é então adicionada a uma monocamada de células susceptíveis a ação viral, permitindo a interação entre célula e vírus *in vitro*. Sem qualquer tipo de resistência, a ação viral tende a espalhar-se indiscriminadamente por toda a monocamada e para evitar que isto aconteça um meio de cultura semissólido é adicionado.

A replicação viral dentro da célula infectada, provoca a sua lise, ocorrendo a formação de placas de lise na monocamada celular. O tempo de incubação para ZIKV é de 7 dias, durante esse período a formação das placas de lise pode ser acompanhada por microscopia e outras técnicas que envolvem marcações com anticorpos fluorescentes. Ao fim desse período, as placas formadas são contadas e comparadas com controles de infecção sem a presença de amostras de soro e conseqüentemente anticorpos neutralizantes. Uma porcentagem mínima de redução na formação de placas precisa ser definida, esta medida é chamada de *endpoint*. Neste estudo o *endpoint* utilizado foi de 90% sendo expresso como PRNT90. Desta forma, os títulos do PRNT são expressos com base na última diluição do soro capaz de atingir a porcentagem determinada de redução de placas de lise.

O PRNT90 foi realizado no Laboratório de Estudos de Infecções Transmitidas por Vetores (LEITV) do Instituto Gonçalo Moniz (IGM/FIOCRUZ-BA), seguindo um protocolo já padronizado (AMMERMAN; BEIER-SEXTON; AZAD, 2009; BAER; KEHN-HALL, 2014; SHAN et al., 2017), com pequenas modificações. A cepa viral utilizada foi a ZIKV PE243 (ZIKV/*H.sapiens*/Brasil/PE243/2015), isolada no ano de 2015 em Recife de um paciente com sintomas clássicos de infecção por ZIKV (DONALD et al., 2016).

Primeiramente, alíquotas de 120 µL de todas as amostras de soro testadas foram neutralizadas por calor a 56 °C por 60 minutos, antes da diluição seriada. O meio *Dulbecco Eagle medium* (DMEM), suplementado com 4% de soro fetal bovino (SBF) foi utilizado para a diluição do soro nas proporções de 1:20 a 1:1280.

Na etapa seguinte, foi preparada uma suspensão viral com concentração de 600 Unidades Formadoras de Placa (PFU) por ml, a partir da diluição seriada de uma alíquota contendo $8,25 \times 10^7$ PFU/ml utilizando DMEM a 4% SBF. Em seguida foram distribuídos em uma placa de 48 poços 250 µL da suspensão viral e mais 250 µL de cada diluição de soro, totalizando um volume final de 500 µL da mistura, essa placa então foi mantida por uma hora na estufa a 37 °C com 5% de CO₂ .

As placas de cultura celular contendo a monocamada de células Vero, eram preparadas nos dias anteriores a realização do experimento, permanecendo em meio DMEM suplementado com 10% de SBF e 1% Penicilina/Estreptomicina (PS). Antes da infecção as placas eram checadas a fim de avaliar a integridade da monocamada celular, só então o meio de cultura era removido e substituído por 500 µL de solução salina estéril, a fim de evitar danos a camada celular por ressecamento.

No momento da infecção a salina era retirada e 200 µL da mistura soro + vírus era adicionada a cada poço, todas as diluições foram testadas em duplicata e eram distribuídas

conforme a Figura 12, os poços destinados ao controle viral eram preenchidos somente com meio DMEM a 4% SBF, ao término desta etapa as placas de 24 poços retornam a estufa por uma hora a 37 °C e com 5% de CO₂ .

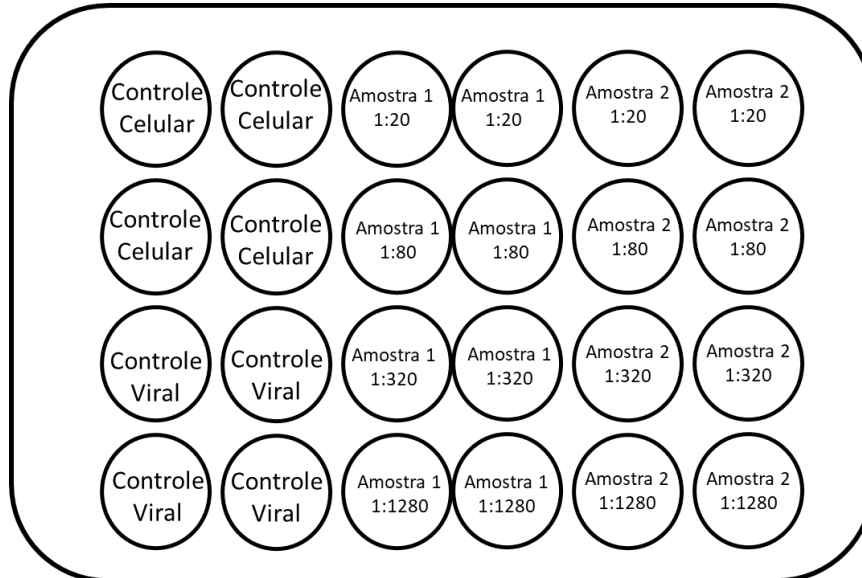


Figura 13 - PRNT: esquema de distribuição das amostras e controles na placa de 24 poços.
Fonte: Elaboração do autor

Durante este período o meio semissólido era preparado, com a adição de 0,3% de agarose ao DMEM suplementado com 5% SBF + 1% PS. Após a adição de 500 µL do meio semissólido, a placa era então mantida na estufa por 5 dias, observada diariamente para assegurar a ausência de interferentes externos.

Ao término do quinto dia procedia-se com a finalização do experimento, primeiramente 500 µL de formaldeído a 10% são adicionados a cada um dos 24 poços, fixando as células e desprendendo o meio semissólido, possibilitando a sua remoção. As células são então coradas com 300 µL de uma solução a 2% de *Naphtol Blue Black*, o corante permanece em contato com as células fixadas por uma hora, após esse tempo, as placas são lavadas e deixadas para secar naturalmente. As placas de lise formadas são então contadas manualmente com o auxílio de um negatoscópio.

4.4. DEFINIÇÃO DE CASO POSITIVO PARA VÍRUS ZIKA

Apesar da alta especificidade e sensibilidade do kit comercial empregado para detecção de anticorpos anti-ZIKV pelo ELISA, resultados falso-positivo podem ocorrer em decorrência da reação cruzada com anticorpos específicos para outros flavivírus como o DENV. Deste modo, foram consideradas positivas para ZIKV amostras com sorologia positiva no ELISA confirmada pela detecção de anticorpos neutralizantes no PRNT 90 para este mesmo vírus.

4.5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados gerados foram analisados utilizando o programa Stata® versão 11.0 (StataCorp). Inicialmente, foi realizada uma análise bivariada para medir a diferença entre os grupos através do teste qui-quadrado, sendo expressos os respectivos valores de p , alternativamente, o teste exato de Fisher foi utilizado quando a frequência esperada em células da tabela de contingência possuía <5 observações.

Na análise multivariada, um modelo de regressão de Poisson para a obtenção da razão de prevalência (RP) foi utilizado. Em estudos de corte transversal, a análise da regressão de Poisson fornece estimativas de RP mais fidedignas que as regressões logísticas, principalmente em contextos onde a prevalência entre os grupos é alta, como no caso das arboviroses, para correção dos possíveis efeitos da regressão na estimativa dos intervalos de confiança, as análises foram corrigidas utilizando variância robusta (COUTINHO; SCAZUFCA; MENEZES, 2008; ZOU, 2004). Deste modo, os valores de $RP > 1$ foram interpretados como maior prevalência, caracterizando uma associação positiva, enquanto nos casos em que a $RP < 1$ uma associação negativa é interpretada. Nas análises realizadas neste estudo foram considerados significativos valores de p inferiores a 0,05.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS

Aos candidatos a participar do estudo foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para menores de idade foram solicitados o TCLE dos genitores ou responsáveis e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para crianças com idade entre 05 e 12 anos e adolescentes entre 13 e 17 anos.

Este trabalho faz parte de um projeto maior intitulado AVALIAÇÃO DE SAÚDE DE UMA POPULAÇÃO RURAL DO ESTADO DA BAHIA, aprovado pelo Comitê de Ética em

Pesquisa do Instituto Gonçalo Moniz (CAAE Nº 77287417.8.0000.0040). O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência da esquistossomose, geo-helmintíases e arboviroses na zona rural do município do Conde, bem como a situação nutricional e polimorfismos genéticos desta população.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PARTICIPANTES

Dos 341 indivíduos recrutados, 13 (3,8%), foram excluídos, por serem residentes a zona rural e adicionados em um ponto de coleta em zona urbana, sendo então incluídos no estudo, os 328 indivíduos.

Deste total, 152 (46,3%) participantes, residiam em setores urbanos e 189 (53,7%) residentes nos vilarejos rurais estudados. Do total de indivíduos, 211 (64,3%) eram do gênero feminino, a variação de faixa etária observada foi de 5 e 88 anos, com média de $31,2 \pm 19$ e mediana de 28 anos. A análise das variáveis socioeconômicas apontou que mais da metade da população (64,8%), possuía renda familiar mensal de até um salário-mínimo.

Tabela 2 - Frequências das variáveis socioeconômicas e demográficas dos 328 participantes do estudo, estratificados por área de residência, Conde-BA, 2019.

	Total (N=328)	Urbano (N=152)	Rural (N=176)	P
Idade (anos)				
5-14	85 (25,9%)	27 (17,8%)	58 (32,9%)	0,004*
15-29	85 (25,9%)	38 (25%)	47 (26,7%)	
30-59	133 (40,6%)	71 (46,7%)	62 (71,4%)	
>60	25 (7,6%)	16 (10,5%)	13 (13,4%)	
Gênero (n=328)				
Feminino	211 (64,3%)	106 (69,8%)	105 (59,7%)	0,057*
Masculino	117 (35,7%)	46 (30,3%)	71 (40,3%)	
Raça (n=301)				
Negra	289 (92,9%)	137 (90,7%)	152 (95%)	0,142*
Outras	22 (7,1%)	14 (9,3%)	8 (5%)	
Nível de escolaridade				
Não Alfabetizado	44 (13,5%)	17 (11,4%)	27 (15,3%)	0,000**
Ensino fundamental	174 (53,5%)	57 (38,3%)	117 (66,5%)	
Ensino Médio	92 (28,3%)	60 (40,3%)	32 (18,2%)	
Ensino superior	15 (4,6%)	15 (10,1%)	0	
Renda familiar (R\$)				
< 1 Salário-mínimo	214 (65,2%)	58 (38,2%)	156 (88,6%)	0,000*
≥ 1 Salário-mínimo	114 (34,8%)	94 (61,8%)	20 (11,4%)	

*Teste qui-quadrado (Pearson). **Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração do autor

Comparando-se as frequências observadas, nota-se uma diferença significativa em praticamente todas as variáveis estudadas entre os participantes moradores da área urbana e rural, com exceção a variável gênero ($\chi^2 = 3,6$; $p = 0,06$). As médias e medianas de idade,

diferiram assim como as faixas etárias observadas nas duas áreas de residência ($\chi^2= 13,1$; $p= 0,004$), sendo a média em anos de idade $34,3 \pm 19,2$ dentre os participantes residentes em zonas urbanas e $28,5 \pm 18,2$ nos moradores das áreas rurais estudadas.

5.2. SOROPREVALÊNCIA E CODETECÇÃO

Todas as amostras foram primariamente submetidas aos testes imunoenzimáticos específicos para anticorpos de cada uma das arboviroses estudadas, 151 (46,3%) destas amostras apresentaram resultado reagente para ao menos um arbovírus pesquisado. Analisando-se os resultados sorológicos isoladamente observa-se que a detecção de anticorpos anti-DENV, ocorreu em 144 (43,9%) das amostras e o IgG anti-CHIKV foi detectado em 18 (5,5%) ensaios realizados. Todas as 68 amostras com resultado reagente no ELISA para anticorpos anti-ZIKV IgG, foram submetidas ao PRNT, dentre estas a presença de anticorpos neutralizantes específicos para o ZIKV foi detectada em 57 (83,8%) amostras (Tabela 3). Assim, o total de amostras consideradas positivas para Zika, tanto por ELISA quanto por PRNT foi de 57 (17,4%).

Tabela 3 - Frequências das variáveis socioeconômicas e demográficas dos 328 participantes do estudo, estratificados por área de residência, Conde-BA, 2019.

	Dengue n=144		Zika n=57		Chikungunya n=18	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Idade (anos)						
5-14	16 (18,8%)		10 (11,8%)		1 (1,2%)	
15-29	28 (32,9%)	0,000*	8 (9,4%)	0,003*	1 (1,2%)	0,002**
30-59	82 (61,7%)		30 (22,6%)		15 (11,3%)	
>60	18 (72%)		9 (36%)		1 (4,0%)	
Gênero						
Feminino	104 (49,3%)	0,008*	39 (18,5%)	0,478*	15 (7,1%)	0,065**
Masculino	40 (34,2%)		18 (15,4%)		3 (2,6%)	
Raça						
Negra	123 (42,6%)	0,020*	50 (17,3%)	0,916*	17 (5,9%)	0,631**
Outras	15 (68,2%)		4 (18,2%)		1 (4,6%)	
Nível de escolaridade						
Não alfabetizado	22 (50%)	0,000*	9 (20,5%)	0,000*	1 (2,3%)	0,436**
Ensino fundamental	58 (33,3%)		20 (11,5%)		9 (5,2%)	
Ensino médio	50 (54,4%)		16 (17,4%)		8 (8,7%)	
Ensino superior	13 (86,7%)		10 (66,7%)		0	
Renda familiar (R\$)						
< 1 Salário-mínimo	60 (28%)	0,000*	18 (8,4%)	0,000*	9 (4,2%)	0,162*
≥ 1 Salário-mínimo	84 (73,7%)		39 (34,2%)		9 (7,9%)	

*Qui-quadrado (Pearson). ** Teste exato de Fisher

Fonte: Elaboração do autor

Existe diferença significativa entre os grupos de faixa etária, na soroprevalência dos três arbovírus estudados. É possível observar que em casos de detecção de anticorpos anti-DENV, uma parcela expressiva dos participantes com idade entre 30 e 59 (61,7%) anos e maiores de 60 anos (72%) representam cerca de 72% do total de casos. A mesma tendência pode ser observada, talvez em menor grau, dentre os soropositivos para chikungunya e zika (Tabela 3).

A prevalência é maior dentre as mulheres nos 3 desfechos avaliados, no entanto resultados com significância estatística só foram observados dentre os casos de dengue ($p=0,008$), onde 49,3% da população feminina apresentou soropositividade para anticorpos contra este arbovírus, enquanto a prevalência em homens foi de 34,2%. Quando somados os casos de dengue entre pardos e pretos representam cerca de 89% dos casos de dengue, 94% das amostras soropositivas para chikungunya e 92% dos casos de chikungunya, no entanto, para esta variável nenhum indicie alcançou significância estatística nos testes realizados (Tabela 3).

Dentre a população estudada com resultado sorológico positivo para dengue nota-se uma concentração maior de casos entre indivíduos que relataram ter concluído ou não o nível de ensino fundamental (40,6%) e médio (34,9%), tendência que se mantém significativa ($p=0,000$) entre os casos soropositivos para zika, onde participantes com ensino fundamental representam 36,4% desta população enquanto 29,1% com ensino fundamental tiveram sorologia positiva para zika (dados não mostrados). Foi observada diferença significativa entre as soroprevalência para dengue ($p=0,000$) e zika ($p=0,000$) avaliadas dentre as faixas de renda, sendo possível observar uma maior prevalência proporcional a quantidade de indivíduos adicionados destes flavivírus entre os declararam renda entre 1 e 2 salários-mínimos sendo, 66 (72,5%) para dengue e 27 (29,7%) para zika.

Todos os testes sorológicos apontaram para uma maior positividade dentre as amostras de indivíduos residentes nas áreas urbanas do município, ao menos um resultado sorológico reagente foi detectado em 78% desta população, em contraste aos apenas 33 (19%) soropositivos na população rural. Dentre as amostras obtidas na zona urbana do município foram detectados 112 (77,8%) testes soropositivos para anticorpos anti-DENV IgG, do mesmo modo, uma soropositividade para este anticorpo foi observada em 32 (18,2%), das amostras coletadas nas áreas rurais estudadas. Nos indivíduos avaliados residentes na área urbana do município foi observada maior soroprevalência para zika sendo 55 (36,2%) soropositivos nesta região e 2 (1,1%) soropositivos nas áreas rurais. Observou-se também que a totalidade dos 18 casos de detecção de anticorpos anti-CHIKV, foi proveniente de amostras coletadas na área urbana do município (Tabela 4).

Tabela 4 - Soroprevalência de anticorpos para Dengue, Zika e Chikungunya na população estudada, estratificado por tipo de área de residência.

	Total (n= 328)	Urbano (n= 152)	Rural (n= 176)
ELISA DENV IgG			
Reagente	144 (43,9%)	112 (73,7%)	32 (18,2%)
Não reagente	184 (56,1%)	40 (26,3%)	144 (81,8%)
ELISA CHIKV IgG			
Reagente	18 (5,5%)	18 (11,8%)	0
Não reagente	310 (94,5%)	134 (88,2%)	176 (100%)
ZIKV ELISA + PRNT			
Reagente	57 (17,4%)	55 (36,2%)	2 (1,1%)
Não reagente	271 (82,6%)	97 (63,8%)	174 (98,9%)

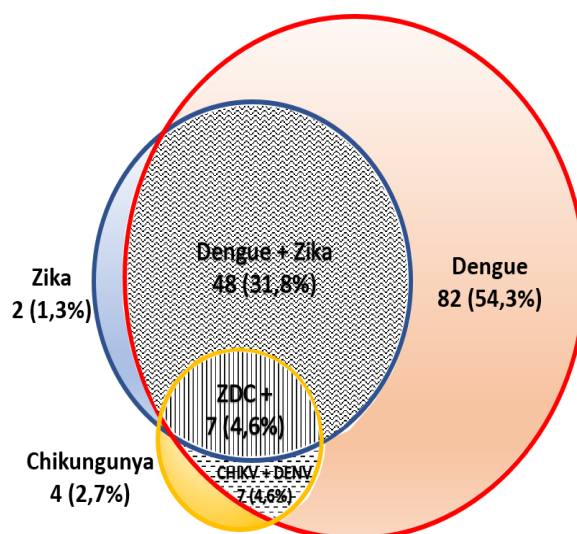
Fonte: Elaboração do autor

5.2.1. Codeteção

Um total de 69 (45,7%) amostras apresentaram resultado positivo para mais de uma arbovirose, dentre os resultados neste grupo foram identificados 7 (18,4%) casos de codeteção de anticorpos anti-DENV e anti-CHIKV, e codeteção de anticorpos anti-DENV e anti-ZIKV em 55 (17%) amostras testadas. Em 10 (3%) foram detectados anticorpos para os 3 arbovírus estudados.

Figura 14 - Distribuição dos resultados soropositivos (n= 151), evidenciando os casos de codeteção de dois ou mais arbovírus nas amostras da população estudada.

Fonte: Elaboração do autor



Em 75 (23%) das amostras foram detectados somente anticorpos anti-DENV, a presença individual de anticorpos anti-ZIKV foi observada em 3 (1%) testes e a soropositividade única para anticorpos anti-CHIKV foi detectada em 4 (1%) destas (Figura 14).

5.3. HISTÓRICO DE DOENÇAS PRÉVIAS E CASOS ASSINTOMÁTICOS

Em todos os indivíduos foram verificados os antecedentes autorreferidos de sintomas ou diagnóstico de arboviroses. A Figura 13 apresenta a frequência observada, evidenciado que a principal arbovirose autorreferida foi a dengue, relatada por 10,3% da população estudada, seguida por zika e chikungunya referidas por 4,3% e 4,2% da população respectivamente, apenas 8,5% dos indivíduos da amostra relataram a ocorrência de doença exantemática entre 015 e 2018.

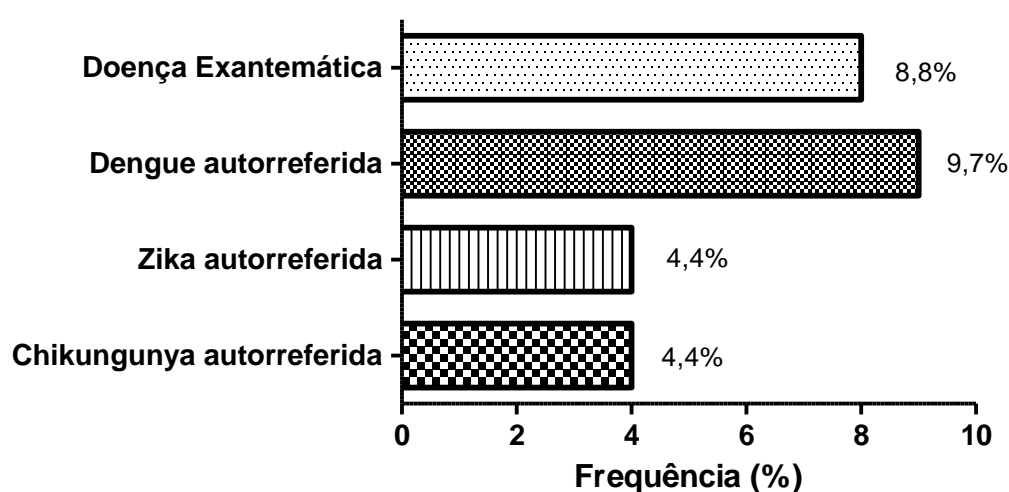


Figura 15 - Frequência de autorrelato de arboviroses em 328 indivíduos residentes no município de Conde, Bahia.

Fonte: Elaboração do autor

5.3.1. Casos assintomáticos

Dentre os 57 participantes com amostras soropositivas para zika 6 (10,5%) relataram ter tido sintomas ou diagnóstico da doença, em algum momento nos últimos 5 anos. Dentre os 14 participantes que referiram ter tido a doença 42,9% tiveram resultado sorológico positivo, já dentre os participantes que reportaram a ausência de sintoma ou diagnóstico anterior, 45 (14,8%) possuíam resultado sorológico reagente.

Quando observados os casos de dengue dentre os 31 participantes que informaram histórico progresso da doença, observa-se que em 26 (83,9%), foram detectados anticorpos para este arbovírus. Já quando avaliados os 288 participantes que informaram a ausência de sintomas ou diagnóstico de dengue, nota-se resultado sorológico positivo em 111 (38,5%) destas amostras. Apenas 14 (4,4%) de 320 participantes referiram possuir histórico de chikungunya,

destes, 9 (64,3%) tiveram o autorrelato confirmado pela sorologia. Dos 306 que referiram a ausência de sintomas ou diagnóstico de chikungunya nos últimos 5 anos em apenas 6 (1,9%) foi observado resultado sorológico positivo.

5.4. POSSÍVEIS FATORES DE RISCO OU PROTEÇÃO ASSOCIADOS A SOROPOSITIVIDADE PARA ARBOVIROSES

Visto que, a soroprevalência individual de arbovírus nas amostras foi relativamente baixa, principalmente na zona rural, todas as amostras com positividade para um ou mais arbovírus foram agrupadas como arbovírus positivo, as demais, foram inseridas no grupo arbovírus negativo (Tabela 5).

Tabela 5 - Soroprevalência para arbovírus e variáveis sociodemográficas.

	Arbovírus Negativo (n = 177)	Arbovírus Positivo (n= 151)	p*
Idade (anos)			
5-14	68 (80%)	17 (20%)	0,000
15-29	56 (65,9%)	29 (34,1%)	
30-59	46 (34,6%)	87 (65,4%)	
>60	7 (28%)	18 (72%)	
Gênero			
Feminino	102 (48,3%)	109 (51,7%)	0,006
Masculino	75 (64,1%)	42 (35,9%)	
Raça			
Negra	160 (55,4%)	129 (44,6%)	0,033
Outras	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Nível de escolaridade			
Não alfabetizado	21 (47,7%)	23 (52,3%)	0,000
Ensino fundamental	112 (64,4%)	62 (35,6%)	
Ensino médio	42 (45,7%)	50 (54,3%)	
Ensino superior	2 (13,3%)	13 (86,7%)	
Renda familiar (R\$)			
< 1 Salário-mínimo	150 (70,1%)	64 (29,9%)	0,000
≥ 1 Salário-mínimo	27 (23,7%)	87 (76,3%)	
Setor de Residência			
Urbano	34 (22,4%)	118 (77,6%)	0,000
Rural	143 (81,3%)	33 (18,7%)	

* Teste Chi-quadrado

Fonte: Elaboração do autor

Nota-se diferença estatística entre todas as variáveis de interesse e suas prevalências, sendo possível destacar a diferença de soropositividade entre os residentes da zona urbana e rural e em outros aspectos sociais, como renda.

A análise dos fatores associados a uma menor ou maior razão de prevalência, está representada na tabela 6. Nesta análise, foram utilizadas as variáveis sociodemográficas

apresentadas anteriormente, com base nos resultados sorológicos e no modelo de regressão proposto, utilizaram-se como medidas de ajuste de fatores de confusão as variáveis de faixa etária e local de residência, visto que, com o avanço da idade o tempo total de possível exposição aumenta. Ademais, a diferença de positividade para arbovírus, o nível de escolaridade e a renda, entre indivíduos da zona urbana e rural sinalizam este como um possível fator de confusão para análise da associação entre estas características e a prevalência de arboviroses.

Tabela 6 - Análise da associação entre soropositividade para arbovírus e possíveis fatores de risco ou proteção.

	Arbovírus + n= 151 n (%)	Razão de Prevalência bruta		Razão de Prevalência ajustada por idade e local de residência		
		RP (IC95%)	p*	RP (IC95%)	p*	
Idade (anos)						
5-14	17 (20%)	Ref.	Ref.	-	-	
15-29	29 (34,1%)	2,05 (1,25-3,38)	0,005	-	-	
30-59	87 (65,4%)	3,07 (1,97-4,79)	0,000	-	-	
>60	18 (72%)	2,63 (1,59-4,33)	0,000	-	-	
Gênero						
Feminino	109 (51,7%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	
Masculino	42 (35,9%)	0,82 (0,64-1,04)	0,105	0,79 (0,62-1,00)	0,052	
Raça						
Negra	129 (44,6%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	
Outras	15 (68,2%)	1,31 (0,98-1,73)	0,061	1,31 (1,00-1,69)	0,046	
Nível de escolaridade						
Não alfabetizado	23 (52,3%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	
Ensino fundamental	62 (35,6%)	1,12 (0,81-1,55)	0,481	1,21 (0,87-1,68)	0,252	
Ensino médio	50 (54,3%)	0,84 (0,61-1,16)	0,281	1,08 (0,79-1,47)	0,611	
Ensino superior	13 (86,7%)	0,77 (0,51-1,15)	0,203	1,03 (0,72-1,50)	0,845	
Renda familiar (R\$)						
< 1 Salário-mínimo	64 (29,9%)	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	
≥ 1 Salário-mínimo	87 (76,3%)	1,44 (1,12-1,84)	0,004	1,30 (1,02-1,65)	0,029	
Setor de Residência						
Urbano	118 (77,6%)	Ref.	Ref.	-	-	
Rural	33 (18,7%)	0,28 (0,19-0,42)	0,000	-	-	

* Regressão de Poisson com variância robusta

Fonte: Elaboração do autor

Deste modo, observasse que antes do ajuste proposto, indivíduos da faixa etária entre 30 e 59 anos apresentavam maior risco de possuir resultado positivo nos testes sorológicos utilizados, juntamente, o fato do indivíduo ser do sexo masculino seria um aparente fator para diminuição da prevalência (RP: 0,69; IC95%: 0,52-0,92), no entanto, após os ajustes no modelo de regressão, observa-se que esta diferença não se consolida (RP: 0,79; IC95%: 0,62-1,00).

Tanto o modelo bruto, quanto o ajustado, apontam a renda como um fator associado a prevalência de arboviroses evidenciado que indivíduos com faixa de renda maior ou igual a 1 salário-mínimo, tendem a ter uma maior prevalência de arboviroses na população estudada (RP: 1,30; IC95%: 1,02 - 1,65; $p = 0,029$). Do mesmo modo, apesar da diferença entre o tamanho populacional, indivíduos de raça não negra (Branco, amarelo e indígena) aparecem em ambos os modelos como associados a uma maior soropositividade para os arbovírus estudados (RP: 1,31; IC95%: 1,00-1,69).

A baixa prevalência da infecção progressiva por arbovírus nos indivíduos residentes nas áreas rurais do município fica evidenciada no modelo de regressão proposto, neste tipo de área de residência a prevalência de anticorpos para arbovírus é 76% menor da observada nas áreas rurais avaliadas neste estudo, por este motivo estas áreas foram separadamente avaliadas e os resultados obtidos são mostrados na tabela 7, mantidos os ajustes do modelo por faixa etária.

Tabela 7 - Razão de prevalência das amostras positivas para arbovírus, avaliadas conforme características sociodemográficas dos participantes da área urbana e rural do município do Conde-BA.

	Prevalência área urbana (n= 152)	RP área urbana ajustada por faixa etária		Prevalência área rural (n= 176)	RP área rural ajustada por faixa etária	
	n (%)	RP (IC95%)	p	n (%)	RP (IC95%)	p
Gênero						
Feminino	86 (81,1%)	Ref.	Ref.	23 (21,9%)	Ref.	Ref.
Masculino	42 (69,6%)	0,87 (0,70-1,07)	0,189	10 (14,1%)	0,65 (0,30-1,41)	0,279
Raça						
Negra	6 (100%)	Ref.	Ref.	1 (33,3%)	Ref.	Ref.
Outras	5 (83,3%)	1,24 (1,02-1,49)	0,025	1 (20%)	1,81 (0,43-7,46)	0,413
Nível de escolaridade						
Não alfabetizado	15 (88,2%)	Ref.	Ref.	8 (29,6%)	Ref.	Ref.
Ensino fundamental	41 (71,9%)	1,22 (0,96-1,54)	0,093	21 (17,9%)	1,36 (0,51-3,61)	0,535
Ensino médio	46 (76,7%)	1,14 (0,90-1,45)	0,262	4 (12,5%)	0,97 (0,26-3,73)	0,971
Ensino superior	13 (86,7%)	1,14 (0,82-1,57)	0,437	-	-	-
Renda familiar (R\$)						
< 1 Salário-mínimo	41 (70,7%)	Ref.	Ref.	23 (14,7%)	Ref.	Ref.
≥ 1 Salário-mínimo	58 (81,7%)	1,15 (0,95 -1,41)	0,144	10 (50%)	2,13 (0,96-5,28)	0,063

Fonte: Elaboração do autor

Nota-se que, apesar de haver significância estatística quando avaliadas as características sociodemográficas das duas populações (Tabela 2), observa-se que ao avaliar-se apenas as amostras soropositivas para arboviroses, mantém-se um padrão similar entre as características sociodemográficas avaliadas em ambas as regiões (rural e urbana).

Na zona urbana, observa-se que apenas a variável raça e escolaridade apontam uma razão de prevalência estatisticamente significativa, de maneira concordante ao modelo utilizando toda a população incluída no estudo (Tabela 6), indivíduos que não se referiram como afrodescendentes (Pretos e pardos), apresentam uma associação positiva com uma maior prevalência (RP: 1,24; IC95%: 1,02-1,49), já de maneira oposta ao modelo anteriormente citado, parece haver na população urbana soropositiva para arbovírus, uma associação com um dos grau de formação (ensino fundamenta completo ou incompleto), mantendo-se este dado significativo mesmo após o ajuste proposto (RP: 1,22; IC95%: 0,96-1,54).

Já quando se considera apenas os indivíduos residentes nos povoados rurais avaliados, observa-se que nenhuma variável aponta como relacionada de maneira importante com a prevalência de arbovírus de acordo com o modelo estatístico utilizado, destacando a importância da avaliação individual dos dados gerados.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliada a prevalência de resposta imune aos arbovírus DENV, ZIKV e CHIKV no município do Conde-BA, além dos possíveis fatores associados com a exposição prévia a arboviroses. Nossos resultados demonstram que os índices de soroprevalência, para as três arboviroses investigadas na amostra obtida dos residentes do município, assemelha-se, em alguns pontos, ao observado em outros estudos desenvolvidos em diversos cenários epidemiológicos.

6.1. SOROPREVALÊNCIA: DENGUE

Antes de analisar-se o contexto e fatores associados, faz necessária a avaliação individual de cada uma das arboviroses dentro dos cenários observados. Com relação a dengue, observamos uma soroprevalência total de anticorpos IgG de 43,9%, a maior dentre as três aqui estudadas em termos de frequência absoluta e relativa.

Observa-se que a soroprevalência para Dengue total da população (43,9%) apresenta certa similaridade quando comparada a estudos realizados no estado da Bahia e em outras áreas da região Nordeste, como observado em São Luiz (MA) por Vasconcelos (1999), onde uma prevalência de 41,5% foi reportada.

Apesar de ainda relevante, este resultado observado em São Luiz, representa um cenário epidemiológico distinto ao atual, sendo necessária assim uma comparação com estudos mais recentes tendo em vista a introdução de novos sorotipos de dengue no decorrer do século 21. Um claro exemplo desta diferença é observado em 2010 em um estudo conduzido por Braga et al. (2010), que reportaram uma soroprevalência de 91,1% em um inquérito realizado em apenas um bairro de Recife (PE), tornando a soroprevalência para dengue evidenciada nesse estudo relativamente baixa, em comparação com outro centro urbano.

Apesar de circular por décadas no território brasileiro, são poucos os estudos que avaliam o real impacto da circulação do DENV em zonas rurais, principalmente comparando-os com outras áreas urbanas na mesma localidade, dado relevante visto que quase metade da população geral do presente estudo, apresenta soropositividade para anticorpos anti-DENV, a distribuição de frequências entre as regiões rurais (18,2%) e urbanas (73,7%) do Conde, diferem bastante neste parâmetro, sendo os índices observados na zona urbana, semelhantes aos relatados em outros estudos, desenvolvidos em populações de cidades maiores como demonstrado por Teixeira e colaboradores (2002), que apontaram uma soropositividade de quase 70% na cidade

de Salvador, resultado corroborado por estudo posterior de Netto et al. (2017) que reportou uma soroprevalência estimada em 75,7% da população soteropolitana (NETTO et al., 2017).

Já os resultados de soroprevalência de dengue na população rural em estudo, concordam com outros dados obtidos em áreas mais afastadas dos principais centros urbanos do estado, como as regiões de Prado (BA) e Ipupiara (BA), onde índices de prevalência de respectivamente 17,5% e 11,9% foram relatados (VASCONCELOS, et al., 2000). Esta tendência de menor soropositividade em residentes de cidades de menor porte e tamanho populacional, é também percebida em outras regiões do país, como na região Norte, onde uma prevalência de 18,3% foi relatada em um assentamento, localizado no estado do Acre (DA SILVA-NUNES et al., 2008).

Estudos para avaliar o contraste observado, em nossos resultados, entre a soropositividade para DENV nas áreas urbanas e rurais do mesmo município, são pouco presentes na literatura principalmente em cidades brasileiras. A maioria dos trabalhos neste sentido, são realizados no continente asiático e os resultados apresentados podem variar, evidenciando a diferença (SHAH et al., 2017; SURESH et al., 2021), ou mostrando valores de soroprevalência próximos entre zonas urbanas e rurais da mesma região (AZAMI et al., 2020; CHEW et al., 2016).

No Brasil, grande parte dos estudos que avaliam características espaciais dos casos de dengue, não limitam o campo de pesquisa a uma região ou localidade específica, no entanto, estes trabalhos apontam as regiões rurais ou periurbanas como as mais susceptíveis a novas epidemias provocadas por DENV, principalmente devido à baixa exposição prévia e as características que envolvem desde fatores socioeconômicos como baixa renda, a variáveis climáticas e consequências da urbanização desordenada, contexto no qual poderia se inserir a população rural aqui estudada (BAVIA et al., 2020; LOWE et al., 2021; MENDONÇA; SOUZA; DUTRA, 2009; MONDINI; CHIARAVALLOTI-NETO, 2008; RODRIGUES et al., 2016).

Apesar dos esforços de pesquisa para estimar, a real incidência e prevalência de dengue tanto em grandes cidades, como em suas regiões adjacentes, a maioria destes estudos baseia-se em dados disponíveis em sistemas governamentais de notificação de casos como o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) que apesar de ser uma ferramenta útil em estudos epidemiológicos, sofre a influência da subnotificação, alta devido a quantidade de casos assintomáticos, ausência de diagnóstico preciso, afetando observações principalmente em localidades rurais, onde o acesso aos serviços de saúde é dificultado (MARTINS, et al., 2020; RODRIGUES et al., 2016). Esta realidade aplica-se não somente para dengue, mas também para outras doenças como as provocadas pelo vírus Zika.

6.2. SOROPREVALÊNCIA: ZIKA

Devido a velocidade de propagação e seu forte impacto em outros países somada a grande quantidade de casos ocorridos no Brasil, a Zika foi colocada em fevereiro de 2016 na condição de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, desta forma diversos inquéritos sorológicos voltados para avaliação do ZIKV, foram desenvolvidos ao redor do mundo nesta época e apresentam resultados que variam dentre as regiões estudadas, Aubry et al. (2017), por exemplo, reportaram uma prevalência de 49% na Polinésia Francesa (AUBRY et al., 2017), um estudo realizado na Nicarágua, já na América Central, apontou uma prevalência que variava entre 36% e 56% dentro de populações específicas avaliadas (ZAMBRANA et al., 2018).

Já no Brasil, em Salvador, uma prevalência de 63,3% foi reportada, em um estudo envolvendo populações específicas (NETTO et al., 2017), resultado que contrasta bastante com um inquérito de base populacional realizado na cidade do Rio de Janeiro que estimou uma prevalência de 3,2% para Zika (PÉRISSÉ et al., 2020), e outro estudo do mesmo tipo realizado em Juazeiro do Norte localizada no estado do Ceará onde foi reportada uma prevalência de Zika de apenas 0,74% (BARRETO et al., 2020), no entanto, em ambos os estudos a dificuldade diagnóstica em diferenciar amostras positivas para zika e dengue é referenciada pelos autores como fator determinante para a baixa prevalência reportada, podendo esta chegar a 48,6% no Rio de Janeiro e 53,5% em Juazeiro do Norte caso as amostras soropositivas para ambos os flavivírus sejam consideradas caso de infecção pregressa por ZIKV.

Em nosso estudo, uma prevalência total de 17,4% foi observada e mais uma vez o contraste entre os resultados na zona urbana e rural foi proeminente, dentre a população da área urbana do município do Conde, os nossos resultados sorológicos apontam para uma soroprevalência de resposta imune ao ZIKV (36,2%), próxima às observadas em outras localidades, como mostrado anteriormente. Em contrapartida, os resultados sorológicos observados dentro da população das zonas rurais avaliadas neste estudo, apontam para uma soropositividade baixa, considerado o contexto epidemiológico de alta incidência presenciado no estado da Bahia entre 2015 e 2017.

É proeminente na literatura a escassez de estudos robustos para estimar as prevalências em regiões afastadas de grandes centros urbanos em território brasileiro, dificultando o estabelecimento de uma métrica para definir se os resultados aqui observados condizem com o esperado em populações com características sociais e geográficas semelhantes. No entanto, estudos internacionais em populações rurais parecem contrastar com nossos resultados, um estudo de soroprevalência realizado no Suriname, avaliou dois vilarejos remotos, próximos à

fronteira com o Brasil, evidenciando soropositividade em 24,5% e 36,7% das amostras testadas, uma região urbana também foi avaliada e a soroprevalência relatada foi de 38,2% (LANGERAK et al., 2019). Outro estudo realizado em comunidades rurais e urbanas da cidade de Pereira, na Colômbia, apontou para taxa de incidência de casos de ZIKV, maior dentre a população rural (94,1/100.000 hab.) do que nas regiões urbanas (85,5/100.000 hab.), resultado que pode indicar para uma maior prevalência tendo em vista a exposição prévia (RODRIGUEZ-MORALES et al., 2017).

No presente estudo, optamos por considerar como casos de exposição prévia ao ZIKV apenas as amostras que obtiveram resultado positivo no ELISA específico e no PRNT, sem considerar o resultado do teste imunoenzimático para DENV, entretanto, é importante salientar que a ausência de ensaios de neutralização para o DENV aumenta a possibilidade de detecção de resultados falso-positivos, principalmente devido a reações-cruzadas. Embora o teste para detecção de IgG anti-DENV empregado aponte sensibilidade e especificidade de 100% em sua bula, alguns autores já descreveram a ocorrência de reações-cruzadas, principalmente em casos de infecção recente por ZIKV (GROEN et al., 2000; LOW et al., 2021; MISHRA et al., 2018).

Se, oportunamente, excluirmos das análises os resultados que apontaram soropositividade para ZIKV e DENV, a prevalência na área urbana seria reduzida a 1,4% e na zona rural a já baixa prevalência seria reduzida para 0,6%, aproximando-se o resultado de ambas as populações aos estudos realizados no RJ e CE citados anteriormente. A realização do PRNT para ZIKV, foi crucial para reforçar os resultados encontrados, no ELISA para este arbovírus, no entanto, como posto anteriormente, a não realização de testes de neutralização para DENV, tornam as evidências insuficientes para uma definição de caso o mais próxima possível da realidade.

6.3. SOROPREVALÊNCIA: CHIKUNGUNYA

Admitindo-se que os resultados apresentados para chikungunya, teoricamente não apresentam o risco de reação-cruzada, significativa, com as outras arboviroses estudadas, observa-se uma soroprevalência ainda baixa para a população do Conde avaliada no presente estudo, visto que apenas 18 amostras analisadas tiveram resultado positivo no ELISA.

Em nosso estudo não encontramos amostras soropositivas dentre os participantes residentes nos vilarejos rurais estudados. Nossos achados para chikungunya na zona urbana do município (11,8%) quando comparados com outros inquéritos sorológicos, aproximam-se aos relatados em outras cidades do estado da Bahia, sendo a soroprevalência maior inclusive que a

observada no estudo realizado em Salvador, onde foi apontada uma soropositividade de 7,4% na população estudada (NETTO et al., 2017).

Em contrapartida, nosso achado é inferior ao observado no distrito da Chapada (BA) onde 20% das amostras apontaram soropositividade (CUNHA, R. V. et al., 2017), outro estudo realizado na cidade de Riachão do Jacuípe, localizada a cerca de 200 km do município de Conde, apontou soropositividade de 45,7% nesta população, este mesmo estudo avaliou também a cidade de Feira de Santana durante os meses finais de 2015 e uma prevalência de 57,1% foi encontrada (DIAS et al., 2018).

O padrão de dispersão de arboviroses, incluindo o CHIKV, é altamente variável, divergindo entre localidades distintas e principalmente com o passar do tempo, no entanto, sabe-se que após a ocorrência de grandes picos epidêmicos uma diminuição na incidência tende a ser observada nos anos seguintes, um novo estudo realizado em Feira de Santana, por exemplo, apontou uma grande variação na incidência de casos de chikungunya confirmados laboratorialmente, diminuindo de 583,3 casos/100.000 habitantes em 2015 para 1,1 casos/100.000 habitantes em 2019 (SANTANA; BRAGA, 2020; SKALINSKI et al., 2022).

A mesma tendência foi observada na incidência de casos de zika, no entanto, um aumento na incidência de dengue de 293,6 casos/100.000 habitantes em 2015 para 1730,1 casos/100.000 habitantes em 2019, devido à reinserção do DENV-2 no município pode ser observada (SKALINSKI et al., 2022).

Apesar da intensa circulação destas arboviroses em diversas regiões do estado e da considerável prevalência dentre os moradores da zona urbana do Conde, avaliados no presente estudo, nenhum caso de soropositividade para anticorpos IgG anti-CHIKV foi detectado na zona rural do município, significando que provavelmente assim como ocorrido com o ZIKV, ainda não houve circulação expressiva de CHIKV dentre os residentes das áreas rurais avaliadas. Visto que os padrões de dispersão de CHIKV e ZIKV podem variar de maneira similar a observada em outros locais, esta população ainda é susceptível.

6.4. ARBOVIROSE PRÉVIA E CASOS ASSINTOMÁTICOS

Num complexo contexto epidemiológico como o do Brasil, onde DENV, ZIKV e CHIKV circulam de maneira quase simultânea, a presença de sinais e sintomas tendem a estar relacionados com a intensidade dos casos, além de servirem como marcadores para a circulação destes arbovírus.

Tratando-se da infecção pelo DENV esta pode ser assintomática ou sintomática, quando ocorrem sintomas, normalmente a doença não possui sintomas característicos, classificada como de amplo aspecto clínico, com capacidade de variar entre formas oligossintomáticas até casos graves, sintomas como febre e cefaleia são comuns e o exantema, relatado por menos de 10% da população aqui estudada está presente em 50% dos casos (BRASIL, 2016).

Em nosso estudo, foram observados 16 (11,4%) casos de autorrelato de exantema entre os soropositivos para anticorpos anti-DENV, além disto, encontramos 111 (38,5%) possíveis casos assintomáticos da doença, devido à presença de reação para anticorpos inespecíficos e ausência de relatos de sintomas nos participantes.

Geralmente a infecção pelo vírus zika pode resultar na ausência de ou presença de sintomas clínicos, muitas vezes semelhantes aos sintomas da gripe, sendo febre, conjuntivite, artrite e artralgia (BASARAB et al., 2016; CERBINO-NETO et al., 2016; MARANO et al., 2016; SONG et al., 2017), podendo estar presente também casos exantema, observado em 9 (16,4%) dos participantes com sorologia positiva para Zika. Foram identificados no presente estudo 45 (14,8%) possíveis casos assintomáticos de Zika.

Os casos sintomáticos de Chikungunya são caracterizados pelas suas fases agudas e crônicas, na maioria dos estudos para avaliação da presença e do tipo de sintomas nos pacientes infectados por CHIKV, observa-se que a sintomatologia aguda mais comum envolve dores articulares, febre e exantema, assim como observado por Ayu e colaboradores (2010),

A persistência da dor articular por mais de 14 dias caracteriza a fase crônica da doença, tornando-a bastante distinguível de outras infecções provocadas por arbovírus (AYU et al., 2010; BORGHERINI et al., 2008). Em nosso estudo é possível observar que o resultado da sorologia para este arbovírus condiz com o pequeno número (n= 14; 4,4%) de participantes que relataram sintomas ou diagnóstico prévio de Chikungunya, corroborando com alguns achados que salientam que o relato prévio de sintomas é um marcador sensível para a identificação desta doença (BARRETO et al., 2020).

6.5. ARBOVÍRUS E ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS

A soroprevalência para Dengue, Zika e Chikungunya foi maior entre as mulheres, dado que corrobora com o achado em outros estudos (VASCONCELOS, et al., 2000; VONGPUNSAWAD et al., 2017) e é justificado porque pessoas do sexo feminino tendem a permanecer por mais tempo no ambiente domiciliar e seus entornos, principalmente em regiões rurais, locais onde estão mais expostas ao Aedes, visto que o mosquito tem predileção por essas

áreas (DE LIMA-CAMARA; HONÓRIO; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 2006; MARTINS, V. E. P. et al., 2010). No entanto, quando avaliado a diferença de razão de prevalência entre os sexos, as diferenças observadas não são estatisticamente significantes após os ajustes, no entanto, a tendência de menor associação com a prevalência no sexo masculino discorda de alguns outros resultados na literatura (BARRETO et al., 2020; PÉRISSÉ et al., 2020).

Uma maior soroprevalência foi observada entre os indivíduos maiores de 30 anos (RP: 3,07; IC95%: 1,97-4,79), resultado esperado visto que alguns estudos apontam que isto pode ser consequência de uma exposição mais prologada ao vetor, e também a surtos principalmente de DENV ocorridos no passado, como foi possível observar no estudo de soroprevalência realizado no Maranhão em 1999 (VASCONCELOS, et al., 1999) que apontou soropositividade em mais da metade da população do inquérito (55,2%) acima de 55 anos, exemplo este corroborado por outros estudos, realizados em território brasileiro, em diferentes épocas (BOSCO SIQUEIRA et al., 2005; CORDEIRO et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2006; TEIXEIRA, M. da G. et al., 2002, 2005).

No entanto, este padrão de prevalência observado no Brasil, contrastava com outros reportados em regiões como o sudoeste da Ásia, onde estudos de incidência de arboviroses a exemplo da dengue apontavam para um maior risco em crianças (GUZMÁN; KOURÍ, 2002; OOI; GOH; GUBLER, 2006), padrão que parece começar a se repetir no Brasil, principalmente em relação ao DENV visto que estudos mais recentes apontam para uma maior soropositividade na faixa etária entre 21 e 30 anos (CARABALI et al., 2017).

Neste quesito cabe uma menção acerca a avaliação da soropositividade para Zika, visto que, apesar de a população mais velha em nosso estudo possuir maiores índices de prevalência a diferença entre os mais jovens e mais velhos não é tão proeminente, indivíduos na faixa etária entre 5 e 14 anos representam cerca de 18% do total de amostras positivas para Zika, assim como observado por Zambrana et.al. (2018) na Nicarágua, no entanto, assim como no estudo citado, apesar de maior entre os três arbovírus aqui estudados a soroprevalência para Zika permanece maior entre indivíduos com idade superior a 60 anos.

A baixa exposição, aos vírus ZIKV, DENV e CHIKV na população com faixa etária entre 5 e 15 anos, acende um alerta quanto a possíveis picos epidêmicos futuros, que podem atingir essa população ainda susceptível. Esta preocupação é principalmente válida para o DENV, visto que a partir do ano de 2007, o padrão brasileiro demonstrou mudanças e uma quantidade maior de casos de dengue, inclusive com complicações severas, passou a ser reportado dentro das populações com menos de 15 anos. Esse fenômeno pôde ser observado no Rio de Janeiro em 2008, onde 86% das mortes relacionadas a infecção por DENV envolviam indivíduos abaixo

dos 15 anos, aparentemente, a reintrodução do DENV-2 neste mesmo ano esteve relacionada a mudança de idade, visto que a maioria destes indivíduos ainda era susceptível ao vírus (TEIXEIRA, M. da G. et al., 2009), efeito que pode ser novamente observado na população aqui estudada.

De acordo com dados do censo de 2010, desenvolvido pelo IBGE, cerca de 74% da população do Conde maior de 10 anos, não possui instrução ou contam apenas com ensino fundamental incompleto, a mesma tendência é observada em nosso estudo onde cerca de 67% dos indivíduos encaixavam-se nesta categoria.

Quando se analisa a variável escolaridade, em nosso estudo, os maiores índices de soropositividade para as três arboviroses avaliadas de maneira conjunta ou isolada foram observados nos participantes que informaram ter cursado ao todo ou partes do ensino fundamental e médio, assim como nos participantes que se declararam analfabetos. Diversos estudos apontam para uma associação entre casos de arboviroses e baixa posição socioeconômica como níveis educacionais mais baixos (AYU et al., 2010; COSTA; DONALISIO; SILVEIRA, 2013; DA COSTA; NATAL, 1998; MONDINI; CHIARAVALLOTI-NETO, 2008).

Apesar de não haver relação direta entre a baixa escolaridade e uma soroprevalência maior para arbovírus, acredita-se que este seja um importante marcador para exposição aos seus vetores devido a menor posição socioeconômica normalmente atrelada a esta condição (CHIARAVALLOTI-NETO et al., 2019; FRITZELL et al., 2018).

No entanto, é importante salientar que apenas o conhecimento relacionado a estas doenças e suas formas de prevenção, não são o suficiente quando este não é colocado em prática, esta relação é perceptível por um estudo elaborado por Teixeira et.al. (2003) em Salvador-BA que apontou resultados maiores de soropositividade para Dengue entre indivíduos com índices de escolaridade mais elevados e residentes em áreas privilegiadas, teoria embasada por outros trabalhos (BARCELLOS et al., 2005; DE MATTOS ALMEIDA et al., 2007).

O baixo status socioeconômico, tem relação direta com a renda, observa-se que em nosso estudo cerca de 63% dos participantes possuía renda familiar abaixo de um salário-mínimo, fator relevante visto que na maioria dos estudos de soroprevalência uma menor renda também está mais frequentemente associada a uma prevalência maior de arboviroses em geral, a exemplo, Kikuti et.al. (2015) apresentaram resultados de um estudo de distribuição de casos de Dengue em um bairro periférico de Salvador-BA, e apontaram um maior risco de infecção pelo arbovírus em pessoas com renda familiar menor que um salário mínimo, o mesmo resultado foi observado dentro do estado da Bahia em um estudo realizado por Barreto et. al. (2020) na cidade

de Juazeiro do Norte que apesar de não lograr significância estatística, apontou uma razão de prevalência maior em indivíduos que declararam renda familiar abaixo de um salário mínimo

No entanto, em alguns estudos destinados à avaliação deste mesmo arbovírus (DENV) realizados em Bangladesh, Fortaleza (CE) e em São Luís (MA) uma correlação positiva e diferença estatística significativa foi observada, sugerindo que indivíduos com renda familiar maior possuíam maior soropositividade para anticorpos anti-DENV (DHAR-CHOWDHURY et al., 2017; VASCONCELOS, et al., 1999; VASCONCELOS, et al., 1998).

Contudo, apesar das evidências contrárias, numerosos estudos relatam que a pobreza em geral não só dos indivíduos mas também ligada a comunidade ao entorno são importantes fatores de risco para a ocorrência de arboviroses, risco este que pode ser atribuído ao crescimento desordenado da população, aumento da densidade populacional e consequente aumento no número de criadouros de mosquitos nas regiões próximas aos domicílios, no entanto, para que se preencha esta lacuna, e observe-se o padrão de dispersão dessas arboviroses com base no status socioeconômico individual e residencial são necessárias mais investigações ao nível de bairro, para confirmar possíveis fatores de risco (ANJOS et al., 2020; BISANZIO et al., 2021; HALLET et al., 2020; PERRET et al., 2005; RAMOS et al., 2008; SNYDER et al., 2017; TEIXEIRA, a et al., 2021).

Apesar de não haver evidências de um envolvimento direto da raça do indivíduo com a soroprevalência para arboviroses, indivíduos de raça não negra apresentaram maior razão de prevalência (RP: 1,31; IC95%: 1,00-1,69) para arbovírus em geral, este resultado discorda do observado em outros estudos como este (CHIARAVALLOTI-NETO et al., 2019; FRITZELL et al., 2018; PÉRISSÉ et al., 2020). Este resultado justifica-se uma vez que indivíduos de raça negra estão mais expostos aos vetores devido ao baixo status socioeconômico (PÉRISSÉ et al., 2020).

6.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Dentre as limitações deste estudo, encontra-se a reduzida quantidade de dados sociodemográficos e clínicos tais como medidas de prevenção ao vetor e possíveis sintomas associados a infecção por arbovírus, comuns em estudos como este, porém, a necessidade de simplificação do processo de entrevista e recrutamento dos voluntários justifica este ponto. Outra limitação já previamente exposta, deve-se a não realização de ensaios de neutralização para o DENV, o que além de ter superestimado a sua prevalência, não possibilitou a identificação dos sorotipos envolvidos nos casos soropositivos, o risco de reação cruzada, como

demonstrado pelos estudos citados anteriormente é maior em relação aos falso-positivos para dengue do que para zika, desta forma os ensaios de neutralização para ZIKV aqui realizados ajudaram a ratificar os achados do ELISA.

7. CONCLUSÕES

1. Os dados apresentados demonstram uma prevalência de dengue no município do Conde (BA) menor que a observada em grandes centros urbanos do estado, e uma grande discrepância entre a quantidade de amostras soropositivas para este arbovírus nas zonas urbanas e rurais do município.
2. De maneira contrária ao observado nos casos de Dengue, em ambas as regiões estudadas a prevalência de Zika e chikungunya foi menor, sendo próxima de zero ou zero nas áreas rurais aqui avaliadas. Indicando uma grande susceptibilidade desta população rural a surtos futuros destas arboviroses.
3. Observa-se que esta menor prevalência em áreas rurais não decorre da ausência do vetor, pois o *Aedes* é identificado nessas regiões periodicamente através do Levantamento Rápido de Índices para *Aedes aegypti* (LIRAA) realizado no município.
4. Os fatores associados com a soropositividade para arbovírus foram: idade, raça, renda familiar e área de residência
5. O avanço epidemiológico das doenças transmitidas por vetores alados, no contexto social e cultural brasileiro, sofre influência direta de características ambientais, o que explicaria índices de prevalência e incidência maiores ou menores em determinadas regiões urbanas, diferença essa observável inclusive, dentro do mesmo território como exposto no presente estudo.
6. Outras possibilidades para a diferença de soropositividade precisam ser avaliadas em estudos futuro, visto que fatores como o afastamento entre as casas na zona rural, o isolamento da população dos povoados e a baixa mobilidade entre as zonas são possíveis hipóteses que podem justificar o fenômeno observado
7. A identificação de susceptibilidade é um fator importante para implementação de medidas futuras de prevenção e controle, além de fomentar o desenvolvimento de estudos nesta e em outras regiões com características sociodemográficas e econômicas semelhantes.

8. REFERÊNCIAS

- AMMERMAN, N.; BEIER-SEXTON, M.; AZAD, A. Vero cell line maintenance. **Curr Protoc Microbiol**, [s. l.], vol. APPENDIX, p. 1–10, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mca04es11.Growth>
- ANJOS, R. O. *et al.* Transmission of chikungunya virus in an Urban Slum, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 26, no. 7, p. 1364–1373, 2020. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2607.190846>
- ATIF, M. *et al.* Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**, [s. l.], vol. 44, no. 6, p. 695–705, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0935-6>
- AUBRY, M. *et al.* Seroprevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 24, no. 3, p. 558–561, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2403.171149>
- AUBRY, M. *et al.* Zika virus seroprevalence, French Polynesia, 2014–2015. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 23, no. 4, p. 669–672, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2304.161549>
- AUBRY, M.; CAO-LORMEAU, V. M. **History of arthropod-borne virus infections in French Polynesia**. [S. l.]: Elsevier, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.01.009>
- AYU, S. M. *et al.* Seroprevalence survey of Chikungunya virus in Bagan Panchor, Malaysia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 83, no. 6, p. 1245–1248, 2010. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0279>
- AZAMI, N. A. M. *et al.* Dengue epidemic in Malaysia: Urban versus rural comparison of dengue immunoglobulin G seroprevalence among Malaysian adults aged 35–74 years. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 114, no. 11, p. 798–811, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa056>
- BAER, A.; KEHN-HALL, K. Viral concentration determination through plaque assays: Using traditional and novel overlay systems. **Journal of Visualized Experiments**, [s. l.], no. 93, p. 1–10, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3791/52065>
- BAHIA. **Boletim Epidemiológico de Arboviroses. Bahia, 2018**Boletim Epidemiológico. [S. l.: s. n.], 2019.
- BAHIA. **Informe Epidemiológico das Arboviroses Urbanas, Semana Epidemiológica 06, Bahia, 2020**Boletim Epidemiológico. [S. l.: s. n.], 2020.
- BAHIA. **Situação epidemiológica das arboviroses. Bahia, 2015-2016**Boletim Epidemiológico. [S. l.: s. n.], 2016.
- BARCELLOS, C. *et al.* Identification of places with potential transmission of dengue fever in Porto Alegre using Geographical Information Systems. **Revista da Sociedade Brasileira de**

Medicina Tropical, [s. l.], vol. 38, no. 3, p. 246–250, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822005000300008>

BARRETO, F. K. de A. *et al.* Seroprevalence, spatial dispersion and factors associated with flavivirus and chikungunya infection in a risk area: a population-based seroprevalence study in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 20, no. 1, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05611-5>

BAVIA, L. *et al.* Epidemiological study on dengue in southern Brazil under the perspective of climate and poverty. **Scientific Reports**, [s. l.], vol. 10, no. 1, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58542-1>

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, [s. l.], vol. 496, no. 7446, p. 504–507, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature12060>

BISANZIO, D. *et al.* Arboviral diseases and poverty in Alabama, 2007–2017. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 15, no. 7, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009535>

BORGHERINI, G. *et al.* Persistent arthralgia associated with chikungunya virus: A study of 88 adult patients on Reunion Island. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 47, no. 4, p. 469–475, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1086/590003>

BOSCO SIQUEIRA, J. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981–2002. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 11, no. 1, p. 48–53, 2005. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1101.031091>

BRADY, O. J. *et al.* Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 6, no. 8, p. e1760, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>

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

BRASIL. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes** Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 49** Boletim Epidemiológico. Brasília: [s. n.], 2019a.

BRASIL. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018** Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.

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

BRASIL. **Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017** Boletim Epidemiológico. [S. l.]: Ministério da Saúde, 2018b.

BRASIL. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.
BRASIL. **Zika Vírus: diagnóstico**. [S. l.: s. n.], 2019c.

BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], vol. 375, no. 24, p. 2321–2334, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602412>

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Exames laboratoriais Zika**. [S. l.: s. n.], 2015.

BUCKLEY, A.; GOULD, E. A. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. **Journal of General Virology**, [s. l.], vol. 69, no. 8, p. 1913–1920, 1988. Available at: <https://doi.org/10.1099/0022-1317-69-8-1913>

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 21, no. 10, p. 1885–1886, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>

CAO-LORMEAU, V. M. *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: A case-control study. **The Lancet**, [s. l.], vol. 387, no. 10027, p. 1531–1539, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)

CAO-LORMEAU, V. M. *et al.* Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 20, no. 6, p. 1085–1086, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2006.140138>

CARABALI, M. *et al.* Dengue virus serological prevalence and seroconversion rates in children and adults in Medellín, Colombia: implications for vaccine introduction. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 58, p. 27–36, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.02.016>

CAREY, D. E. Chikungunya and dengue: A case of mistaken identity? **Journal of the History of Medicine and Allied Sciences**, [s. l.], vol. 26, no. 3, p. 243–262, 1971. Available at: <https://doi.org/10.1093/jhmas/XXVI.3.243>

CASTELLANOS, J. E.; CORONEL-RUIZ, C. Dengue disease diagnosis: A puzzle to be solved. **Revista Facultad de Medicina**, [s. l.], vol. 62, no. 4, p. 617–629, 2014. Available at: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v62n4.45593>

CASTRO, A. P. C. R. de; LIMA, R. A.; NASCIMENTO, J. dos S. Chikungunya: vision of the pain clinician. **Revista Dor**, [s. l.], vol. 17, no. 4, p. 299–302, 2016. Available at: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160093>

CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. **The Lancet**, [s. l.], vol. 387, no. 10033, p. 2125–2132, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00651-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00651-6)

CHEW, C. H. *et al.* Rural-urban comparisons of dengue seroprevalence in Malaysia. **BMC**

Public Health, [s. l.], vol. 16, no. 1, p. 1–9, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3496-9>

CHIARAVALLOTI-NETO, F. *et al.* Seroprevalence for dengue virus in a hyperendemic area and associated socioeconomic and demographic factors using a cross-sectional design and a geostatistical approach, state of São Paulo, Brazil. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 19, no. 1, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4074-4>

CHUA, C. L. *et al.* The neutralizing role of IgM during early Chikungunya virus infection. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 12, no. 2, p. e0171989, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171989>

CORDEIRO, M. T. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever in the State of Pernambuco, 1995-2006. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 40, no. 6, p. 605–611, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822007000600001>

COSTA, J. V.; DONALISIO, M. R.; SILVEIRA, L. V. de A. Spatial distribution of dengue incidence and socio-environmental conditions in Campinas, São Paulo State, Brazil, 2007. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], vol. 29, no. 8, p. 1522–1532, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00110912>

COUTINHO, L. M. S.; SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], vol. 42, no. 6, p. 992–998, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0034-89102008000600003>

CUEVAS, E. L. *et al.* Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], vol. 65, no. 49, p. 1409–1413, 2016. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6549e1>

CUGOLA, F. R. *et al.* The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, [s. l.], vol. 534, no. 7606, p. 267–271, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature18296>

CUNHA, R. V. da *et al.* Zika: abordagem clínica na atenção básica. Mato Grosso do Sul, p. 72, 2016.

CUNHA, R. V. *et al.* Seroprevalence of Chikungunya Virus in a Rural Community in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 11, no. 1, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005319>

CUNHA, R. V; TRINTA, K. S. **Chikungunya virus: Clinical aspects and treatment**. [S. l.]: Instituto Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170044>

DA COSTA, A. I. P.; NATAL, D. Geographical distribution of dengue and socioeconomic factors in an urban locality in Southeastern Brazil. **Revista de Saude Publica**, [s. l.], vol. 32, no. 3, p. 232–236, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0034-89101998000300005>

DA SILVA-NUNES, M. *et al.* **Risk factors for dengue virus infection in rural amazonia:**

Population-based cross-sectional surveys. [S. l.]: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2008. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.79.485>

DE LA HOZ, J. M. *et al.* Fatal cases of Chikungunya virus infection in Colombia: Diagnostic and treatment challenges. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], vol. 69, p. 27–29, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.05.021>

DE LIMA-CAMARA, T. N.; HONÓRIO, N. A.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Frequency and spatial distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) in Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], vol. 22, no. 10, p. 2079–2084, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2006001000013>

DE LIMA, S. T. S. *et al.* Fatal Outcome of Chikungunya Virus Infection in Brazil. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], no. Xx, p. 1–8, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1038>

DE MATTOS ALMEIDA, M. C. *et al.* Spatial vulnerability to dengue in a Brazilian urban area during a 7-year surveillance. **Journal of Urban Health**, [s. l.], vol. 84, no. 3, p. 334–345, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11524-006-9154-2>

DE SIMONE, T. S. *et al.* Dengue virus surveillance: The co-circulation of DENV-1, DENV-2 and DENV-3 in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 98, no. 9, p. 553–562, 2004. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.09.003>

DHAR-CHOWDHURY, P. *et al.* Dengue seroprevalence, seroconversion and risk factors in Dhaka, Bangladesh. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 11, no. 3, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005475>

DIAS, J. P. *et al.* Seroprevalence of Chikungunya virus in 2 urban areas of Brazil 1 year after emergence. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 24, no. 4, p. 617–624, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2404.171370>

DICK, G. W. A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 46, no. 5, p. 509–520, 1952. Available at: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)

DONALD, C. L. *et al.* Full Genome Sequence and sfRNA Interferon Antagonist Activity of Zika Virus from Recife, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 10, no. 10, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005048>

DUFFY, M. R. *et al.* Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], vol. 360, no. 24, p. 2536–2543, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805715>

DUONG, V. *et al.* Reemergence of chikungunya virus in Cambodia. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 18, no. 12, p. 2066–2069, 2012. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1812.120471>

FARES, R. C. G. *et al.* Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. **BioMed Research**

International, [s. l.], vol. 2015, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/321873>

FARIA, N. R. *et al.* Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLoS Currents**, [s. l.], vol. 8, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1371/currents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2>

FAYE, O. O. *et al.* Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 8, no. 1, p. 36, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636>

FIOCRUZ. Dengue: vírus e vetor. **Fundação Oswaldo Cruz**, [s. l.], 2019.

FONSECA, B. A. L.; FIGUEIREDO, L. T. M. Dengue. **Tratado de Infectologia**, São Paulo, 2015.

FRANÇA, Giovanni Vinícius Araújo de *et al.* Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em nascidos vivos no Brasil: descrição da distribuição dos casos notificados e confirmados em 2015-2016. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, [s. l.], vol. 27, no. 2, p. e2017473, 2018. Available at: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200014>

FRANÇA, Giovanni V.A. *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, [s. l.], vol. 388, no. 10047, p. 891–897, 2016. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)

FRITZELL, C. *et al.* Current challenges and implications for dengue, chikungunya and Zika seroprevalence studies worldwide: A scoping review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 12, no. 7, p. e0006533, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006533>

GARCIA, L. P. Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: emergência, evolução e enfrentamento. **Ipea**, [s. l.], no. 2368, p. 62, 2018.

GARCÍA, G. *et al.* Long-term persistence of clinical symptoms in dengue-infected persons and its association with immunological disorders. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 15, no. 1, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.09.008>

GOULD, E. A. *et al.* **First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: From bad dream to reality!**. [S. l.]: Clin Microbiol Infect, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03386.x>

GROEN, J. *et al.* Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, [s. l.], vol. 7, no. 6, p. 867–871, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1128/CDLI.7.6.867-871.2000>

GUBLER, D. J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. **Clinical Microbiology Reviews**, Wallingford, vol. 11, no. 3, p. 480–496, 2014.

GUIMARÃES, M. H. *et al.* Inquérito soropidemiológico de dengue em dois municípios do

estado do Acre, fronteira Brasil - Bolívia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [s. l.], vol. 5, no. 1, p. 13–20, 2006. Available at: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v5i1.4566>

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, [s. l.], vol. 385, no. 9966, p. 453–465, 2015. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60572-9)

GUZMÁN, M. G.; KOURÍ, G. **Dengue: An update**. [S. l.]: Elsevier, 2002. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00171-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00171-2)

HADDOW, A. D. *et al.* Genetic characterization of zika virus strains: Geographic expansion of the asian lineage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 6, no. 2, p. e1477, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001477>

HALLET, E. *et al.* Zika virus infection in pregnant women in French Guiana: More precarious-more at risk. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 14, no. 3, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008193>

HALSTEAD, S. B. Dengue. **Lancet**, [s. l.], vol. 370, no. 9599, p. 1644–1652, 2007. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61687-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61687-0)

HEANG, V. *et al.* Zika virus infection, Cambodia, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 18, no. 2, p. 349–351, 2012. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1802.111224>

HORCADA, M. L.; DÍAZ-CALDERÓN, C.; GARRIDO, L. Chikungunya Fever. Rheumatic Manifestations of an Emerging Disease in Europe. **Reumatología Clínica (English Edition)**, [s. l.], vol. 11, no. 3, p. 161–164, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2014.07.004>

HUNSPERGER, E. A. *et al.* Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 15, no. 3, p. 436–440, 2009. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1503.080923>

INIZAN, C. *et al.* Dengue in New Caledonia: Knowledge and gaps. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], vol. 4, no. 2, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020095>

JOHNSON, B. W.; RUSSELL, B. J.; GOODMAN, C. H. Laboratory diagnosis of chikungunya virus infections and commercial sources for diagnostic assays. *In:* , 2016. **Journal of Infectious Diseases**. [S. l.]: Oxford Academic, 2016. p. S471–S474. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw274>

JUNG, W. *et al.* Priming in systemic plant immunity. **Science**, [s. l.], vol. 324, no. 5923, p. 89–91, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1126/science>

KIKUTI, M. *et al.* Spatial distribution of dengue in a Brazilian Urban slum setting: Role of socioeconomic gradient in disease risk. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 9, no. 7, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003937>

KLEBER DE OLIVEIRA, W. *et al.* Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First

Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], vol. 65, no. 9, p. 242–247, 2016. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e2>

KROW-LUCAL, E. R.; BIGGERSTAFF, B. J.; STAPLES, J. E. Estimated incubation period for zika virus disease. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 23, no. 5, p. 841–844, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2305.161715>

LANGERAK, T. *et al.* Zika Virus Seroprevalence in Urban and Rural Areas of Suriname, 2017. **Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 220, no. 1, p. 28–31, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz063>

LEO, Y. S. *et al.* **Chikungunya outbreak, Singapore, 2008**. [S. l.]: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1505.081390>

LEPARC-GOFFART, I. *et al.* **Chikungunya in the Americas**. [S. l.]: Lancet, 2014. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60185-9)

LONG, K. M.; HEISE, M. T. **Protective and Pathogenic Responses to Chikungunya Virus Infection**. [S. l.]: NIH Public Access, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0037-z>

LOW, S. L. *et al.* Evaluation of eight commercial Zika virus IgM and IgG serology assays for diagnostics and research. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 16, no. 1 January, p. 1–15, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244601>

LOWE, R. *et al.* Combined effects of hydrometeorological hazards and urbanisation on dengue risk in Brazil: a spatiotemporal modelling study. **The Lancet Planetary Health**, [s. l.], vol. 5, no. 4, p. e209–e219, 2021. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30292-8](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30292-8)

MACNAMARA, F. N. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 48, no. 2, p. 139–145, 1954. Available at: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(54\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1)

MALTA, D. C. *et al.* The National Health Survey: Accumulated experience and a proposal for the Brazilian Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], vol. 11, no. SUPPL. 1, p. 159–167, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1590/s1415-790x2008000500017>

MARINHO, F. *et al.* Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000–2015. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, [s. l.], vol. 25, no. 4, p. 701–712, 2016. Available at: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000400004>

MARTINS, A. B. S. *et al.* Dengue in northeastern Brazil: a spatial and temporal perspective. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 53, p. e20200435, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0435-2020>

MARTINS, V. E. P. *et al.* Spatial distribution and breeding site characteristics of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in Fortaleza, State of Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de**

Medicina Tropical, [s. l.], vol. 43, no. 1, p. 73–77, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822010000100016>

MASCARENHAS, M. *et al.* **A scoping review of published literature on chikungunya virus.** [S. l.]: Public Library of Science, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207554>

MELO, M. S. S. *et al.* Progression of dengue virus circulation in the State of Bahia, Brazil, 1994-2000. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 43, no. 2, p. 139–144, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822010000200007>

MENDONÇA, F. de A.; SOUZA, A. V. e; DUTRA, D. de A. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. **Sociedade & Natureza**, [s. l.], vol. 21, no. 3, p. 257–269, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1590/s1982-45132009000300003>

MERCADO-REYES, M. *et al.* Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: Results of the national surveillance during the zika epidemic in colombia. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], vol. 147, no. May, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>

MESSINA, J. P. *et al.* Global spread of dengue virus types: Mapping the 70 year history. **Trends in Microbiology**, [s. l.], vol. 22, no. 3, p. 138–146, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.011>

METSKY, H. C. *et al.* Zika virus evolution and spread in the Americas. **Nature**, [s. l.], vol. 546, no. 7658, p. 411–415, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature22402>

MINER, J. J.; DIAMOND, M. S. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. **Cell Host and Microbe**, [s. l.], vol. 21, no. 2, p. 134–142, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.01.004>

MISHRA, N. *et al.* Diagnosis of Zika virus infection by peptide array and enzyme-linked immunosorbent assay. **mBio**, [s. l.], vol. 9, no. 2, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1128/mBio.00095-18>

MONDINI, A.; CHIARAVALLLOTI-NETO, F. Spatial correlation of incidence of dengue with socioeconomic, demographic and environmental variables in a Brazilian city. **Science of the Total Environment**, [s. l.], vol. 393, no. 2–3, p. 241–248, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.01.010>

NETTO, E. M. *et al.* High Zika virus seroprevalence in Salvador, northeastern Brazil limits the potential for further outbreaks. **mBio**, [s. l.], vol. 8, no. 6, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1128/mBio.01390-17>

NORONHA, J. C. de. Inquéritos e a avaliação das políticas de saúde Surveys and health policies evaluation. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], vol. 7, no. 4, 2002.

NUGENT, E. K. *et al.* Zika Virus: Epidemiology, Pathogenesis and Human Disease. **American Journal of the Medical Sciences**, [s. l.], vol. 353, no. 5, p. 466–473, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.12.018>

NUNES, M. R. T. *et al.* Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Medicine**, [s. l.], vol. 13, no. 1, p. 1–11, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0348-x>

NUNES, P. C. G. *et al.* **30 years of fatal dengue cases in Brazil: A review.** [S. l.]: BioMed Central Ltd., 2019. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6641-4>

OOI, E.-E.; GOH, K.-T.; GUBLER, D. J. Dengue Prevention and 35 Years of Vector Control in Singapore. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 12, no. 6, p. 887–893, 2006. Available at: <https://doi.org/10.3201/10.3201/eid1206.051210>

OSANAI, C. H. A epidemia de dengue em Boa Vista, território federal de Roraima, 1981-1982. [s. l.], p. 127, 1984.

OZDEN, S. *et al.* Human Muscle Satellite Cells as Targets of Chikungunya Virus Infection. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 2, no. 6, p. e527, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000527>

PAHO. **Chikungunya.** [S. l.: s. n.], 2020.

PAHO. **Zika.** [S. l.: s. n.], 2015.

PASTORINO, B. *et al.* Development of a TaqMan® RT-PCR assay without RNA extraction step for the detection and quantification of African Chikungunya viruses. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], vol. 124, no. 1–2, p. 65–71, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.11.002>

PÉRISSÉ, A. R. S. *et al.* Zika, dengue and chikungunya population prevalence in Rio de Janeiro city, Brazil, and the importance of seroprevalence studies to estimate the real number of infected individuals. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 15, no. 12 December, p. 1–16, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243239>

PERRET, C. *et al.* Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. **Journal of Infection**, [s. l.], vol. 51, no. 4, p. 287–293, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.003>

PEYREFITTE, C. N. *et al.* Chikungunya virus, Cameroon, 2006. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 13, no. 5, p. 768–771, 2007. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1305.061500>

PEYREFITTE, C. N. *et al.* Circulation of Chikungunya virus in Gabon, 2006-2007. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], vol. 80, no. 3, p. 430–433, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.21090>

PFEFFER, M. *et al.* Specific detection of Chikungunya virus using a RT-PCR/nested PCR combination. **Journal of Veterinary Medicine, Series B**, [s. l.], vol. 49, no. 1, p. 49–54, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.00535.x>

PIALOUX, G. *et al.* Chikungunya, an epidemic arbovirosis. **Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 7, no. 5, p. 319–327, 2007. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70107-](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70107-)

X

POWERS, A. M. *et al.* Evolutionary Relationships and Systematics of the Alphaviruses. **Journal of Virology**, [s. l.], vol. 75, no. 21, p. 10118–10131, 2001. Available at: <https://doi.org/10.1128/jvi.75.21.10118-10131.2001>

PRAT, C. M. *et al.* Evaluation of commercially available serologic diagnostic tests for chikungunya virus. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 20, no. 12, p. 2129–2132, 2014. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2012.141269>

PRINCE, H. E. *et al.* Chikungunya virus RNA and antibody testing at a national reference laboratory since the emergence of chikungunya virus in the Americas. **Clinical and Vaccine Immunology**, [s. l.], vol. 22, no. 3, p. 291–297, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1128/CVI.00720-14>

PROW, N. A. *et al.* Exacerbation of Chikungunya Virus Rheumatic Immunopathology by a High Fiber Diet and Butyrate. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], vol. 10, p. 2736, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02736>

RAINWATER-LOVETT, K. *et al.* Variation in dengue virus plaque reduction neutralization testing: Systematic review and pooled analysis. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 12, no. 1, p. 233, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-233>

RAMOS, M. M. *et al.* Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever at the Texas-Mexico border: Results of a household-based seroepidemiologic survey, December 2005. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 78, no. 3, p. 364–369, 2008. Available at: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2008.78.364>

RASMUSSEN, S. A. *et al.* Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], vol. 374, no. 20, p. 1981–1987, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmsr1604338>

REZZA, G. *et al.* Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. **Lancet**, [s. l.], vol. 370, no. 9602, p. 1840–1846, 2007. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61779-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61779-6)

RIANTHAVORN, P. *et al.* An outbreak of chikungunya in Southern Thailand from 2008 to 2009 caused by African strains with A226V mutation. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 14, no. SUPPL. 3, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.01.001>

RODRIGUES, N. C. P. *et al.* Temporal and spatial evolution of dengue incidence in Brazil, 2001-2012. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 11, no. 11, p. e0165945, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165945>

RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* Mapping the ecoepidemiology of Zika virus infection in urban and rural areas of Pereira, Risaralda, Colombia, 2015–2016: Implications for public health and travel medicine. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], vol. 18, p. 57–66, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2017.05.004>

SANTANA, L. S.; BRAGA, J. U. Spatial diffusion of zika fever epidemics in the municipality

Salvador-Bahia, Brazil, in 2015-2016: Does Zika fever have the same spread pattern as Dengue and Chikungunya fever epidemics? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 53, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0563-2019>

SCHUFFENECKER, I. *et al.* Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. **PLoS Medicine**, [s. l.], vol. 3, no. 7, p. 1058–1070, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030263>

SCHWARTZ, O.; ALBERT, M. L. **Biology and pathogenesis of chikungunya virus**. [S. l.]: Nature Publishing Group, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2368>

SHAH, P. S. *et al.* Seroprevalence of dengue in a rural and an urbanized village: A pilot study from rural western India. **Journal of Vector Borne Diseases**, [s. l.], vol. 54, no. 2, p. 172–176, 2017.

SHAN, C. *et al.* A Rapid Zika Diagnostic Assay to Measure Neutralizing Antibodies in Patients. **EBioMedicine**, [s. l.], vol. 17, p. 157–162, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.006>

SIMPSON, D. I. H. Zika virus infection in man. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], vol. 58, no. 4, p. 335–338, 1964. Available at: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(64\)90200-7](https://doi.org/10.1016/0035-9203(64)90200-7)

SKALINSKI, L. M. *et al.* The triple epidemics of arboviruses in Feira de Santana, Brazilian Northeast: Epidemiological characteristics and diffusion patterns. **Epidemics**, [s. l.], vol. 38, p. 100541, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2022.100541>

SNYDER, R. E. *et al.* Zika: A scourge in urban slums. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 11, no. 3, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005287>

STETTLER, K. *et al.* Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. **Science**, [s. l.], vol. 353, no. 6301, p. 823–826, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.aaf8505>

STRAUSS, J. H.; STRAUSS, E. G. The alphaviruses: gene expression, replication, and evolution. **Microbiological Reviews**, [s. l.], vol. 58, no. 3, p. 491–562, 1994. Available at: <https://doi.org/10.1128/mr.58.3.491-562.1994>

SURESH, A. *et al.* Seroprevalence of dengue in urban and rural settings in Kerala, India. **Current Science**, [s. l.], vol. 121, no. 2, p. 233–238, 2021. Available at: <https://doi.org/10.18520/cs/v121/i2/233-238>

TANG, H. *et al.* Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, [s. l.], vol. 18, no. 5, p. 587–590, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>

TAVARES-NETO, J. Dengue no Estado da Bahia. **Revista Baiana de Saúde Pública**, [s. l.], p. 73, 1996. Available at: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.1996.v1.n2.a1254>

TEIXEIRA, M. da G. *et al.* **Dengue: Twenty-five years since reemergence in Brazil**. [S. l.]:

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001300002>

TEIXEIRA, M. da G. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], vol. 21, no. 5, p. 1307–1315, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2005000500002>

TEIXEIRA, M. da G. *et al.* Dynamics of dengue virus circulation: A silent epidemic in a complex urban area. **Tropical Medicine and International Health**, [s. l.], vol. 7, no. 9, p. 757–762, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00930.x>

TEIXEIRA, M. da G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e Medidas de Prevenção do Dengue. **Informe epidemiológico do SUS**, [s. l.], vol. 8, no. 4, p. 5–33, 1999. Available at: <https://doi.org/10.5123/S0104-16731999000400002>

TEIXEIRA, Maria G. *et al.* Risk factors for the incidence of dengue virus infection in preschool children. **Tropical Medicine and International Health**, [s. l.], vol. 17, no. 11, p. 1391–1395, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2012.03086.x>

TEIXEIRA, Maria Glória *et al.* Seroprevalence of chikungunya virus and living conditions in Feira de Santana, Bahia-Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 15, no. 4, p. 1–16, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009289>

THIBERVILLE, S. D. *et al.* Chikungunya Fever: A Clinical and Virological Investigation of Outpatients on Reunion Island, South-West Indian Ocean. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], vol. 7, no. 1, p. e2004, 2013a. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002004>

THIBERVILLE, S. D. *et al.* **Chikungunya fever: Epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy.** [S. l.]: Antiviral Res, 2013b. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.009>

TIMERMAN, A.; NUNES, E.; LUZ, K. **Dengue no Brasil.** 1.eded. São Paulo: Limay, 2012.

TOGNARELLI, J. *et al.* A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. **Archives of Virology**, [s. l.], vol. 161, no. 3, p. 665–668, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2695-5>

TSETSARKIN, K. A. *et al.* A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. **PLoS Pathogens**, [s. l.], vol. 3, no. 12, p. 1895–1906, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>

TSETSARKIN, K. A.; CHEN, R.; WEAVER, S. C. **Interspecies transmission and chikungunya virus emergence.** [S. l.]: NIH Public Access, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.02.007>

VASCONCELOS, P. F. *et al.* A seroepidemiological survey on the island of São Luis during a dengue epidemic in Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 32, no. 2, p. 171–179, 1999. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0037-86821999000200009>

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* **Dengue epidemic in a Northeastern Brazil: Random epidemiological serum survey.** [S. l.]: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1998. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0034-89101998000500007>

VASCONCELOS, P. F. da C. *et al.* Epidemia de dengue em Ipujiara e Prado, Bahia. Inquérito soro-epidemiológico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], vol. 33, no. 1, p. 61–67, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822000000100009>

VÁZQUEZ, S *et al.* Kinetics of antibodies in sera, saliva, and urine samples from adult patients with primary or secondary dengue 3 virus infections. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], vol. 11, no. 3, p. 256–262, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.05.005>

VÁZQUEZ, Susana *et al.* MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], vol. 110, no. 2, p. 179–184, 2003. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(03\)00128-9](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(03)00128-9)

VONGPUNSAWAD, S. *et al.* Seroprevalence of antibodies to dengue and chikungunya viruses in Thailand. **PLoS ONE**, [s. l.], vol. 12, no. 6, p. e0180560, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180560>

WAHID, B. *et al.* **Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history.** [S. l.]: Int J Infect Dis, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.006>
WHO. **Chikungunya Fact Sheet** WHO Fact Sheet. [S. l.: s. n.], 2015.

WHO. **Dengue: guidelines for diagnosis, Treatment, Prevention and control** World Health Organization. [S. l.: s. n.], 2009a.

WHO. **Dengue and severe dengue** WHO Fact Sheet. [S. l.: s. n.], 2016a.

WHO. **Dengue Control – Epidemiology.** [S. l.: s. n.], 2016b.

WHO. **Dengue Guidelines: Diagnosis, treatment, prevention and control. New edition 2009** Diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva: [s. n.], 2009b.

ZAMBRANA, J. V. *et al.* Seroprevalence, risk factor, and spatial analyses of Zika virus infection after the 2016 epidemic in Managua, Nicaragua. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], vol. 115, no. 37, p. 9294–9299, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1804672115>

ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], vol. 110, no. 4, p. 569–572, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150192>

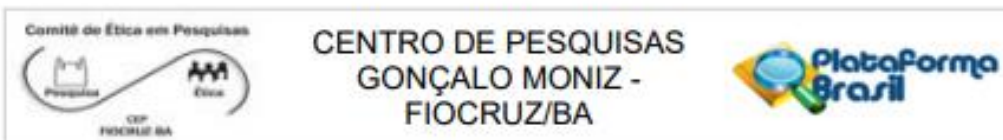
ZANOTTO, P. M. de A.; LEITE, L. C. de C. The Challenges Imposed by Dengue, Zika, and Chikungunya to Brazil. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], vol. 9, p. 1964, 2018. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01964>

ZOU, G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. **American Journal of Epidemiology**, [s. l.], vol. 159, no. 7, p. 702–706, 2004. Available at:

<https://doi.org/10.1093/aje/kwh090>

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IGM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE SAÚDE DE UMA POPULAÇÃO RURAL DO ESTADO DA BAHIA

Pesquisador: Ricardo Riccio Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77287417.8.0000.0040

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

Patrocinador Principal: Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.454.510

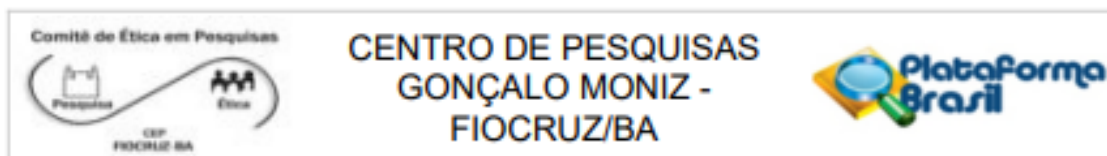
Apresentação do Projeto:

A maior parte dos estudos que são realizados com doenças negligenciadas foca em uma determinada doença e não apresenta uma visão macro dos problemas de saúde enfrentados pela população como um todo. Neste sentido, o projeto de estudo em questão propõe avaliar diversos aspectos de saúde em uma população rural de cerca de 600 indivíduos residentes nos vilarejos de Buri, Camarões e Jenipapo, vilarejos adjacentes localizados no município do Conde-BA. Nesta região, a esquistossomose é uma das principais helmintíases, tendo sido detectada em mais de 90% dos moradores em 2001. Por este motivo, este tem sido o interesse de diversos estudos realizados na região nos anos anteriores. Além das pesquisas de cunho científico, pelo menos duas campanhas de tratamento em massa da esquistossomose, uma em 2004 e outra em 2008, foram também realizadas. Em 2008 a prevalência de esquistossomose caiu para 45% e se manteve em 41% em 2010 (dado não publicado). Entretanto, outros agravos à saúde, como desnutrição, hemoglobinopatias, infecções virais (incluindo as Arboviroses Dengue, Zika e Chikungunya), além da qualidade de vida destes indivíduos ainda não foram avaliados. Neste sentido, é proposto avaliação destes aspectos nesta população, além de realizar o tratamento da esquistossomose em população para acompanhar o seu impacto na qualidade de vida dos indivíduos estudados.

Objetivo da Pesquisa:

Em indivíduos residentes em uma população rural do município do Conde-BA, endêmica em esquistossomose, o presente estudo propõe avaliar a qualidade de vida e principais agravos à

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
Bairro: Candeal **CEP:** 40.296-710
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3176-2327 **Fax:** (71)3176-2285 **E-mail:** cep@bahia.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.454.510

saúde em uma população rural do estado da Bahia antes e após o tratamento da esquistossomose. Neste sentido, o projeto tem como objetivos avaliar a prevalência de helmintíases intestinais; o perfil sorológico para as principais Arboviroses de importância em saúde pública no início do trabalho e um ano após o acompanhamento da população; o perfil de hematológico e de hemoglobinas; o desempenho do método diagnóstico para esquistossomose POC-CCA comparado ao Kato-Katz e Helmintex antes e após o tratamento; a distribuição espacial dos casos de esquistossomose e de Arboviroses na região; frequência e distribuição geográfica de caramujos infectados nas coleções hídricas da região; a taxa de falha terapêutica do tratamento da esquistossomose com praziquantel; a frequência do polimorfismo dos genes CYP3A e associar com falha terapêutica; a qualidade de vida por meio de questionário específico e aspectos nutricionais e antropométricos dos participantes antes e pós o tratamento da esquistossomose; a concentração sérica dos marcadores bioquímicos ácido fólico, vitamina B12, ferro, ferritina e proteína C reativa (PCR) antes e após o tratamento da esquistossomose; a taxa de reinfeção da esquistossomose seis e doze meses após o tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

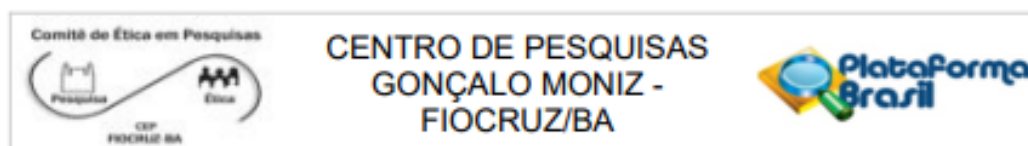
Riscos: São informados que os riscos relacionados ao estudo são mínimos, restritos à perda de confidencialidade e à coleta de sangue e no TCLE foi explicado providências e cautelas que serão adotadas para evitá-los ou diminuí-los. Quanto aos riscos inerentes tratamento, serão informados aos participantes do estudo.

Benefícios: O estudo oferece como benefícios o tratamento com Praziquantel e esclarece que serão entregues aos participantes todos os resultados de exames realizados. O estudo propõe avaliar a frequência e distribuição geográfica de caramujos infectados nas coleções hídricas da região estudada e consta que estas informações serão divulgadas aos moradores da região estudada. Além disso, consta no projeto que "Todos os indivíduos identificados como portadores de algum dos agravos à saúde pesquisados neste estudo, durante ou após o encerramento ou interrupção da pesquisa, serão encaminhados para a Secretaria Municipal de Saúde do Conde-BA para a devida assistência à saúde".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trabalho inédito, previsto para ser iniciado Janeiro 2018 após a sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e concluído em Dezembro 2021, onde serão estudados diversos aspectos da saúde de 600 moradores de área rural a 170 km de Salvador, endêmica em esquistossomose, por meio de aplicação de questionários socioeconômico, de qualidade de vida e sobre hábitos

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121	
Bairro: Candeal	CEP: 40.296-710
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3176-2327	Fax: (71)3176-2285
	E-mail: cep@bahia.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.454.510

nutricionais, além de medidas antropométricas, exames laboratoriais bioquímicos, avaliação da resposta imune inata e

sorologia para Arboviroses antes e após tratamento com Praziquantel (PZQ). Esta soroprevalência, reavaliada nos indivíduos susceptíveis após um ano do tratamento, avaliará também a incidência destas Arboviroses nesta população rural. Embora o título do projeto seja "AVALIAÇÃO DE SAÚDE DE UMA POPULAÇÃO RURAL DO ESTADO DA BAHIA", o estudo também pretende caracterizar a distribuição dos caramujos infectados na região, aspectos da metabolização hepática relacionados à falha terapêutica do PZQ associado à frequência do polimorfismo dos genes CYP3A, taxa de reinfecção de esquistossomose após o tratamento e o desempenho de método diagnóstico urinário comparando com outras técnicas, Kato-Katz e helmintex.

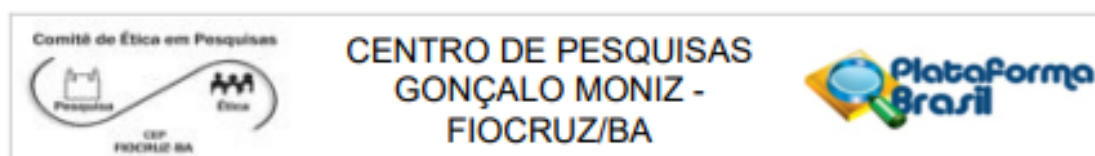
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Declarações de anuência: O pesquisador submeteu à Plataforma Brasil a declaração de anuência da Secretaria Municipal de Saúde do Município do Conde e apresenta no texto a ciência que o tipo de estudo a ser realizado será observacional em uma intervenção de assistência à saúde da população-alvo. Porém, nesta carta de anuência não foi incluído como solicitado pelo CEP-CPqGM/Fiocruz anteriormente a declaração de que o tratamento com Praziquantel está sendo oferecido por esta Secretaria à população dos municípios afetados, como ação de promoção da saúde. Em contato com o pesquisador foi informado que a redação da carta seguiu o solicitado no parecer da Apreciação 1, nº 2.386.688, Item 5 da lista de pendências do protocolo de pesquisa, e por ocasião da emissão do parecer da Apreciação 2, nº 2.434.440, não foi possível inserir a explicitação da responsabilidade sobre a ação de promoção da saúde da Secretaria Municipal de Saúde do Município do Conde. Em função disso, este CEP acatará a submissão da carta, com a redação corrigida, como emenda ao protocolo aprovado, devendo a mesma ser providenciada antes do início das atividades propostas.

Recomendações:

1. Este projeto visa também desenvolver atividades de pesquisa que utiliza a biodiversidade brasileira ao apresentar em um dos seus objetivos a identificação da frequência e da distribuição geográfica de caramujos infectados nas coleções hídricas no município do Conde, Bahia. A Lei Nº 13.123, de 20 de maio de 2015, regulamenta pesquisas experimentais ou teóricas realizadas com a biodiversidade brasileira, incluindo estudos epidemiológicos. Portanto, esta pesquisa antes de iniciar as atividades em questão, deve realizar cadastro prévio diretamente no Sistema Nacional de

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2327 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep@bahia.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.454.510

Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen).

2. Observar que a autorização para acesso ao patrimônio genético em águas jurisdicionais brasileiras deve ser obtida antes do acesso, conforme esta Lei. 3. Embora a fiscalização da observância desta lei esteja fora do âmbito do Sistema CEP/CONEP, a declaração de que a mesma será cumprida na Fiocruz é requerida nos protocolos e constará do parecer consubstanciado de aprovação do estudo. Orientações sobre o cumprimento das normas pertinentes deverão ser obtidas junto aos NITs/GESTEC.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado. Solicita-se submeter como emenda carta de anuência da Secretaria Municipal de Saúde do Município do Conde que inclua a declaração de que o tratamento com Praziquantel está sendo oferecido por essa Secretaria à população do municípios afetados, como ação de promoção da saúde.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em cumprimento da Res. 466/2012 e Norma Complementar vigente, enviar relatórios semestrais a partir desta data, e relatório final em até um mês após o término da vigência do projeto conforme cronograma aprovado neste protocolo. Caso haja inclusão de outra fonte de financiamento após esta aprovação, informar ao CEP como emenda ao protocolo incluindo o Termo de Outorga ou documento equivalente e realizando as alterações pertinentes na Folha de Rosto para indicar modificação do patrocinador principal.

Condiciona-se a autorização para início das atividades propostas à submissão como emenda de carta de anuência da Secretaria Municipal de Saúde do Município do Conde que inclua a declaração de que o tratamento com Praziquantel está sendo oferecido por essa Secretaria à população do municípios afetados, como ação de promoção da saúde. O CEP-CPqGM/Fiocruz toma conhecimento de que o pesquisador está ciente de que o projeto não poderá ser iniciado até a apresentação e apreciação da carta por este comitê.

O protocolo prevê o uso e/ou remessa de patógenos isolados e/ou tecidos para isolamento de patógenos para o exterior, devendo adequar-se à Lei 13.123, de 20 de maio de 2015.

Ressaltamos que esta Lei não está regulamentada, porém está em vigor, pelo que mesmo após a aprovação ética do protocolo recomenda-se que o proponente siga as recomendações institucionais antes do início das atividades e especialmente antes de qualquer envio de material.

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121

Bairro: Candeal

CEP: 40.296-710

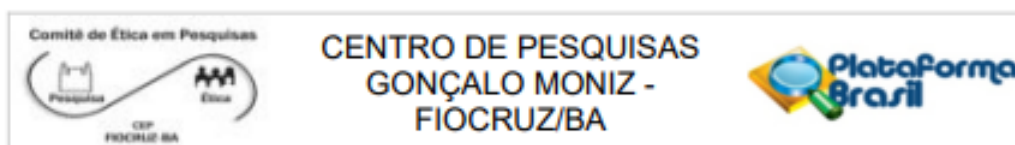
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3176-2327

Fax: (71)3176-2285

E-mail: cep@bahia.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.454.510

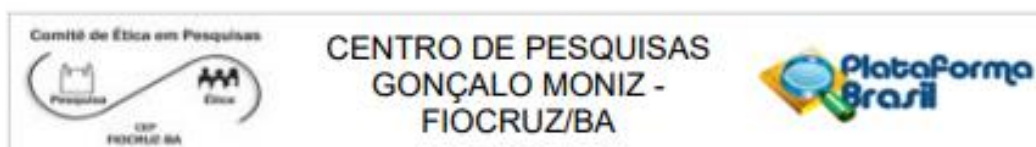
Para esclarecimento de dúvidas em relação a esta regulamentação e procedimentos a serem seguidos favor entrar em contato com o NIT/GESTEC.

The present study has been approved by the Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/FIOCRUZ (IORG0002090/OMB No. 0990-0279 valid until 03/16/2018). The protocol and procedures presented in the project are in full accordance with the Brazilian legislation regarding the ethical standards in conducting research involving human beings (Res. CNS 466/2012), as well as with the ethical principles for medical research involving human subjects expressed in the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_1002074.pdf	14/12/2017 14:37:20		Acelto
Outros	Carta_Resposta_pendencias_14_12.pdf	14/12/2017 14:36:55	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
Outros	Carta_anuencia_Conde.pdf	14/12/2017 14:35:56	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
Outros	Questionario_socioeconomico_1911.pdf	23/11/2017 09:07:20	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_responsaveis_legais_1911.pdf	23/11/2017 09:06:20	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maiores_1911.pdf	23/11/2017 09:06:09	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_menos_de_12_anos.pdf	23/11/2017 09:05:50	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_12_a_17_anos_1911.pdf	23/11/2017 09:05:37	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_de_Pesquisa_1911.pdf	23/11/2017 09:04:16	Ricardo Riccio Oliveira	Acelto
Outros	Carta_Resposta_pendencias_1911.	23/11/2017	Ricardo Riccio	Acelto

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
 Bairro: Candeal CEP: 40.296-710
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3176-2327 Fax: (71)3176-2285 E-mail: cep@bahia.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 2.454.510

Outros	pdf	09:01:49	Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_1911.pdf	23/11/2017 09:01:17	Ricardo Riccio Oliveira	Aceito
Outros	WHOQOL_Bref.pdf	22/09/2017 14:37:07	Ricardo Riccio Oliveira	Aceito
Outros	Nutricao10PASSOS.pdf	22/09/2017 14:36:49	Ricardo Riccio Oliveira	Aceito
Outros	Anuencia_Faculdade_Farmacia.pdf	22/09/2017 14:36:07	Ricardo Riccio Oliveira	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_biorrepositorio.pdf	22/09/2017 14:34:00	Ricardo Riccio Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 21 de Dezembro de 2017

Assinado por:
THEOLIS COSTA BARBOSA BESSA
(Coordenador)

Endereço: Rua Waldemar Falcão, 121
Bairro: Candeal **CEP:** 40.296-710
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3176-2327 **Fax:** (71)3176-2285 **E-mail:** cep@bahia.fiocruz.br