

Patologia das Doenças 2

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

2

Atena Editora
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 2 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-85-7

DOI 10.22533/at.ed.857181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Nos últimos anos ocorreu o ressurgimento da Dengue e a emergente ameaça da Chikungunya e Zika, doenças transmitidas por mosquitos vetores, em diferentes países da América. Inúmeros fatores estão associados ao ressurgimento dessas doenças como crescimento populacional urbano desordenado, mudanças climáticas, aspectos socioeconômicos, modificação dos ecossistemas pela ação antropológica, entre outros.

Neste volume II, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Dengue, Chikungunya, Zika e Malária em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
PATOGÊNESE E DIAGNÓSTICO DA DENGUE: UMA VISÃO INTEGRADA	
<i>Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo</i>	
<i>Luciane Alves Coutinho</i>	
<i>Marizilda Barbosa da Silva</i>	
<i>Claudenice Rodrigues do Nascimento</i>	
CAPÍTULO 2	16
DENGUE: O DESAFIO DAS AÇÕES DE CONTROLE SOBRE O AGRAVO EM UM MUNICÍPIO DO LESTE DE MINAS GERAIS	
<i>Jackeline Alecrim</i>	
<i>Giselle Cristina Andrade Pereira</i>	
<i>Josiane Márcia de Castro</i>	
<i>Hosana Nolasco dos Santos Alves</i>	
<i>Rosineide Vieira Góis</i>	
CAPÍTULO 3	22
PERFIL ETÁRIO DOS CASOS DE DENGUE EM MATO GROSSO DO SUL DE 2007 A 2017	
<i>Alessandra Aparecida Vieira Machado</i>	
<i>Fábio Juliano Negrão</i>	
CAPÍTULO 4	38
DENGUE NO MUNICÍPIO DE VASSOURAS, RJ	
<i>Victor Fellipe Justiniano Barbosa</i>	
<i>Sebastião Jorge Cunha Gonçalves</i>	
<i>Adriano Garcia Ferreira</i>	
<i>Marise Maleck</i>	
CAPÍTULO 5	50
COINFEÇÃO POR DENGUE E LEPTOSPIROSE EM PACIENTE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL	
<i>Tamiris Lopes Souza Nascimento</i>	
<i>Thaynara Reipert Fagundes</i>	
<i>Kerollen Nogueira Cavalcante</i>	
<i>Maiara Cristina Ferreira Soares</i>	
CAPÍTULO 6	52
EFICIÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR FUNGOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE Aedes Aegypti (LINNAEUS, 1762)	
<i>Cláudia Patrícia da Silva Tavares</i>	
<i>Michael Rubem Miranda Tiago</i>	
<i>Rosemary Aparecida Roque</i>	
<i>Wanderli Pedro Tadei</i>	
CAPÍTULO 7	59
CONTROLE DE Aedes (Stegomyia) Aegypti (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) aclimatados em diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico utilizando Bacillus thuringiensis israelenses, Saccharopolyspora spinosa e Piriproxyfen	
<i>Yanna de Castro Araújo</i>	
<i>Rosemary Aparecida Roque</i>	
<i>João Antônio Cyrino Zequi</i>	
<i>Wanderli Pedro Tadei</i>	
CAPÍTULO 8	72
(RE) ORGANIZAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO ENFRENTAMENTO DA TRÍPLICE EPIDEMIA DE	

DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA: DESATANDO NÓS E BUSCANDO CAMINHOS

Maricelia Maia de Lima
Erenilde Marques de Cerqueira
Melissa Barreto Falcão
Hélvia Maia de Lima Cerqueira
Rivaldo Venâncio da Cunha
Luiz Carlos Junior Alcântara

CAPÍTULO 9 90

COMPROMETIMENTO NEUROVASCULAR PÓS-FEBRE CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

Vinícius Fernando Alves Carvalho
Alejandra Debbo
Angela Maria da Silva

CAPÍTULO 10 101

AValiação DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA PELO ZIKA VÍRUS NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016

Fernanda Miyashiro Kian
Maria do Carmo Rodrigues Santos Camis
Adalgiza Rosemara Guarnier

CAPÍTULO 11 116

MICROCEFALIA POSSIVELMENTE ASSOCIADA AO VÍRUS ZIKA: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Maricelia Maia de Lima
Erenilde Marques de Cerqueira
Hélvia Maia de Lima Cerqueira
Maria Aparecida Oliveira Lima
Rivaldo Venâncio da Cunha
Luiz Carlos Junior Alcântara

CAPÍTULO 12 128

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À ARBOVIROSES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Juliana Teixeira Jales Menescal Pinto
Leila Maria Araújo Vidal
Luciana Melo Ribeiro Rossiter Pinheiro

CAPÍTULO 13 138

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ARBOVIROSES NOS MUNICÍPIOS DA I REGIÃO DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

Hassyla Maria de Carvalho Bezerra
Marcelle Luana Carneiro Lemos
Kesia Valentim do Nascimento Duarte
Rebeca de Castro Oliveira
Tarcia Thalita Bandeira Garcia
Ângela Lessa de Andrade
Paulo Roberto Silva Galvão
Celivane Cavalcanti Barbosa
Maria de Fátima Gondim de Brito
Cintia Michele Gondim de Brito

CAPÍTULO 14 154

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL, NO PERÍODO DE 2010 A 2015

Maria Carolina Albuquerque de Sousa Martins
Marcela Maria Lopes Costa
Leticia Pereira Martins

CAPÍTULO 15..... 165

USO DE TERAPIAS NATURAIS DURANTE O TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE PLASMODIUM VIVAX NO MUNICÍPIO DE PORTO VELHO, RONDÔNIA

André Luiz de Souza Ramalho

Onáassis Boeri de Castro

Raida Alves Lima

Letícia Helena de Carvalho

Yasmin Dene

Caroline Rocha Burnett

CAPÍTULO 16..... 175

PROCESSO DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM MALÁRIA GRAVE POR PLASMODIUM FALCIPARUM

Maria Cristina Martins de Oliveira

Francisco Railson Bispo de Barros

Fernando da Silva Mello

Cledson de Oliveira Lopes Filho

Joseir Saturnino Cristino

CAPÍTULO 17..... 183

THE USE OF LLINS REDUCES MALARIA INCIDENCE IN THE AMAZON REGION

Samuel da Luz Borges

Claudio Joaquim Borba-Pinheiro

Lourival Marques Roland Júnior

Abraão Levi dos Santos Mascarenhas

Evander de Jesus Oliveira Batista

CAPÍTULO 18..... 193

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE CALDOS METABÓLITOS OBTIDOS A PARTIR DE FUNGOS ISOLADOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE ANOPHELES SPP

Cláudia Patrícia da Silva Tavares

Michael Rubem Miranda Tiago

Rosemary Aparecida Roque

Wanderli Pedro Tadei

SOBRE A ORGANIZADORA..... 202

PATOGÊNESE E DIAGNÓSTICO DA DENGUE: UMA VISÃO INTEGRADA

Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Luciane Alves Coutinho

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Marizilda Barbosa da Silva

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

Claudenice Rodrigues do Nascimento

Universidade Federal da Paraíba, Escola Técnica de Saúde, João Pessoa-PB

RESUMO: A dengue é uma doença infecciosa causada pelo vírus da dengue (DENV) pertencente à família dos *Flavivirus*. Na natureza, o DENV circula entre seus dois principais mosquitos que funcionam como vetores o *Aedes albopictus* ou o *Aedes aegypti* e os humanos, sendo, portanto, chamada de arbovirose. Ao longo do tempo, esta arbovirose evoluiu de uma doença esporádica para um grande problema de saúde pública com substancial efeito social e econômico devido ao aumento da extensão geográfica, do número de casos e à gravidade da doença. Sua rápida emergência global está relacionada a mudanças demográficas e sociais dos últimos 50-60 anos, incluindo crescimento populacional sem precedentes, aumento do movimento de pessoas (e consequentemente

vírus), urbanização descontrolada, mudanças climáticas e colapso na infraestrutura de saúde pública e programas de controle de vetores. Embora seja extensamente estudada pela comunidade científica, ainda não é totalmente compreendido porque alguns pacientes tem a forma mais branda da doença enquanto outros evoluem para as formas graves e até mesmo o óbito. Desta forma, devido à compreensão limitada da patogênese da dengue, ainda não há terapias satisfatórias nem uma vacina que possa prevenir a infecção pelo DENV. Nesse contexto, o diagnóstico precoce da doença é de fundamental importância por permitir o manejo clínico adequado para o paciente e impedir que este venha a manifestar a forma grave da doença fornecendo qualidade de vida. Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da patogênese e o diagnóstico da doença.

PALAVRAS-CHAVE: dengue; patogênese; diagnóstico.

ABSTRACT: Dengue fever is an infectious disease caused by dengue virus (DENV) in the family of Flaviviruses. In nature, the DENV cycles between its two main mosquitoes as vectors the *Aedes albopictus* or *Aedes aegypti* and the humans were, therefore, called arbovirose. Over time, this arbovirose has evolved from a sporadic disease to a large

public health problem with substantial social and economic effect due to increased geographical extension, the number of cases and the seriousness of the disease. Its rapid global emergence is related to demographic and social changes of the last 50-60 years, including unprecedented population growth, increased movement of people (and consequently virus), uncontrolled urbanization, changes climate change and infrastructure collapse of public health and vector control programs. Although it is widely studied by the scientific community, is still not fully understood why some patients have the mildest form of the disease while others evolve into serious and even death. In this way, due to the limited understanding of the pathogenesis of dengue, there is still no satisfactory therapy or a vaccine that can prevent infection with DENV. In this context, the early diagnosis of the disease is of fundamental importance for allowing the clinical management suitable to the patient and prevent this will manifest the severe form of the disease by providing quality of life. Thus, this work provides a detailed view on the pathogenesis and diagnosis of the disease.

KEYWORDS: dengue; pathogenesis; diagnostic.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada pelo vírus da dengue (DENV) pertencente à família dos *Flavivirus*. Na natureza, o DENV circula entre seus dois principais mosquitos que funcionam como vetores o *Aedes albopictus* ou o *Aedes aegypti* e os humanos, sendo, portanto, chamada de arbovirose. Quatro sorotipos de DENV (1, 2, 3 e 4) circulam em regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo tornando-as endêmicas para a doença (DIAMOND; PIERSON, 2015).

Clinicamente, a maioria dos casos é pouco sintomática ou inaparente. A forma febril se caracteriza por febre de início abrupto, caracterizada por cefaléia, dor muscular e articular severa, e erupção cutânea que dura tipicamente de 7 a 14 dias. A forma grave é caracterizada pelo rápido início de extravasamento capilar e é acompanhada por queda no número de plaquetas e lesão hepática leve a moderada (HALSTEAD, 2007). Manifestações hemorrágicas incluem sangramento na pele e no trato gastrointestinal. A perda rápida de líquido nos espaços dos tecidos causa a hemoconcentração e hipotensão que podem resultar em mortalidade (DIAMOND; PIERSON, 2015).

Ao longo do tempo, esta arbovirose evoluiu de uma doença esporádica para um grande problema de saúde pública com substancial efeito social e econômico devido ao aumento da extensão geográfica, do número de casos e à gravidade da doença (GUZMAN; HARRIS, 2015).

A infecção por DENV é endêmica em mais de 100 países no sudeste da Ásia, nas Américas, no Pacífico ocidental, na África e nas regiões do leste do Mediterrâneo, e sua incidência, quantidade de novos casos, aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos.

Estimativas recentes feitas em 2013 citam que 390 milhões de pessoas têm infecções por vírus da dengue com 96 milhões de casos anualmente em todo o mundo, mais de três vezes a estimativa da Organização Mundial de Saúde de 2012 (BHATT et al., 2013).

Os países do continente americano têm um custo anual estimado de 2,1 bilhões por ano entre tratamento e internação, além do impacto econômico que a doença causa por ser debilitante, afastando o doente de suas atividades normais de trabalho e estudo, não estando incluso deste valor o controle de vetores, os mosquitos, um outro desafio para toda a população e governo, superando o custo de outras doenças virais (SHEPARD et al., 2011).

No Brasil, a dengue é um importante problema de saúde pública desde 1986, quando a doença foi reintroduzida no país depois de quase vinte anos sem circulação (BARRAQUER et al., 2011). Desde esta data a incidência da doença vem aumentando e gerando sucessões de epidemias (SAN MARTIN et al., 2010).

Sua rápida emergência global está relacionada a mudanças demográficas e sociais dos últimos 50-60 anos, incluindo crescimento populacional sem precedentes, aumento do movimento de pessoas (e conseqüentemente vírus), urbanização descontrolada, mudanças climáticas e colapso na infraestrutura de saúde pública e programas de controle de vetores (GUZMAN; HARRIS, 2015).

Embora seja extensamente estudada pela comunidade científica, ainda não é totalmente compreendido porque alguns pacientes tem a forma mais branda da doença enquanto outros evoluem para as formas graves e até mesmo o óbito. Desta forma, devido à compreensão limitada da patogênese da dengue, ainda não há terapias satisfatórias nem uma vacina que possa prevenir a infecção pelo DENV (GUZMAN; HARRIS, 2015).

Nesse contexto, o diagnóstico precoce da doença é de fundamental importância por permitir o manejo clínico adequado para o paciente e impedir que este venha a manifestar a forma grave da doença fornecendo qualidade de vida. Assim, este trabalho fornece uma visão detalhada acerca da patogênese e o diagnóstico da doença.

2 | PATOGÊNESE DA DENGUE

A patogenia da dengue é multifatorial, ditada por interações complexas entre o vírus, o vetor (mosquito) e o hospedeiro. A base molecular da patogênese do DENV e os fatores que levam ao desenvolvimento da forma grave da doença com hemorragias e choque ainda não são totalmente compreendidos e isso ocorre em parte, devido à falta de um modelo celular e animal onde as hipóteses de patogenia (tropismo células, ativação de resposta imunológica etc.), evolução clínica e epidemiológica possam ser testadas (FINK et al., 2007; KYLE; BEATY; HARRIS, 2007; MONATH, 2007; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009; MALAVIGE et al., 2012; GUZMAN; HARRIS, 2015).

Alguns aspectos são apontados como fatores de risco de evolução para a forma grave do dengue tais quais: uma resposta imunológica pré-existente devido à infecção prévia com DENV, tempo decorrido entre as duas infecções, idade, etnia, características genéticas, sorotipo, genótipo viral e carga viral (KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

Vários estudos têm revelado que fatores solúveis presentes na saliva do mosquito vetor tem a capacidade de alterar a reação imune e assim, influenciarem no estabelecimento e desenvolvimento do vírus (ESPADA-MURAO; MORITA, 2011).

Diante da dificuldade em definir e explicar quais destes fatores seriam responsáveis por uma evolução clínica menos favorável da doença algumas teorias que buscam apontar e explicar fatores que possam favorecer ao prognóstico grave da doença e dessa forma auxiliar no tratamento adequado dos pacientes têm sido testadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

A teoria apresentada por Halstead em 1970 é a mais antiga e que até 2008 foi a mais predominante aceita. Essa teoria diz que a probabilidade de ocorrência da forma grave é maior no indivíduo que sofre uma infecção secundária (sequencial) com um sorotipo diferente de uma infecção prévia (RIGAU-PEREZ, 2006; SILVA, 2009).

Esta teoria é fundamentada na hipótese do favorecimento de infecção dependente de anticorpos (*antibody-dependent enhancement* - ADE), ou amplificação da infecção dependente de anticorpos, a qual supõe que anticorpos pré-existentes com reatividade cruzada não neutralizariam a infecção, mas facilitariam a entrada viral em células que possuem receptores para a porção Fc γ da molécula de imunoglobulina. Dessa forma, esse fenômeno levaria a um aumento mais rápido da carga viral aumentando, conseqüentemente, o risco de desenvolver as formas grave da doença (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970).

Estudos prospectivos na Tailândia, Indonésia e Cuba confirmaram a associação entre a infecção secundária e a forma grave da dengue. No estudo de Cuba foi sugerido ainda que o aumento no tempo entre as infecções poderiam também aumentar a gravidade da doença (KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

A teoria de virulência apresentada em 1977 sugere que os fatores de risco para o desenvolvimento das formas graves estão mais relacionados com os genótipos (advindos de mutações) e os sorotipos do vírus envolvidos na infecção (ROSEN, 1977).

A teoria que atualmente tem sido bastante discutida, e que tem o apoio da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009) e também de pesquisadores que defendiam a teoria do ADE, estabelece que os fatores de risco para o desenvolvimento da forma grave incluem: tropismo do vírus, imunidade pré-existente, tempo entre as infecções, idade, informações genéticas do hospedeiro, sorotipo e genótipo do vírus (KYLE; HARRIS, 2008).

Tropismo do DENV por células tais como monócitos (DURBIN et al., 2008), macrófagos (JESSIE et al., 2004; DE MACEDO et al., 2006; BLACKLEY et al., 2007; KOU et al., 2008) células dendríticas (CD) (LIBRATY et al., 2001; HO et al., 2001; KWAN et al., 2005; BOONNAK et al., 2008; CERNY et al., 2014), células endoteliais

(CE) e hepatócitos (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009) e podem ter um impacto importante sobre o resultado das infecções.

Os dados de estudos *in vitro* e de autópsia sugerem que três sistemas orgânicos desempenham um destacado papel na patogênese da forma grave da doença: o sistema imune, o fígado, e as células endoteliais que fazem o revestimento dos vasos sanguíneos (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009). Após a infecção, as células mononucleares morrem predominantemente por apoptose (ESPINA et al., 2003; PALMER et al., 2005), enquanto as células dendríticas infectadas ou circunvizinhas são estimuladas a produzirem a maior parte dos mediadores químicos que estão envolvidos no processo inflamatório (LIBRATY et al., 2001; BOSCH et al., 2002; CHEN; WANG, 2002; HO et al., 2004; LUPLERTLOP et al., 2006) e hemostático (CHOI et al., 2006; HUERTA-ZEPEDA et al., 2008).

Fatores que influenciam a quantidade de células alvo infectadas, e, conseqüentemente, os níveis de viremia, podem determinar a proporção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, bem como a maneira em que a resposta inflamatória afeta o sistema hemostático ou da coagulação (DURBIN et al., 2008). As células estromais da medula óssea demonstraram ser suscetíveis à infecção com DENV (NAKAO; LAI; YOUNG, 1989; KYLE; BEATTY; HARRIS, 2007).

Em uma infecção primária são gerados anticorpos específicos ao dengue, principalmente dirigidos às proteínas virais E, NS1 e prM, que conferem imunidade protetora ao sorotipo da infecção primária, mas também exibem reação cruzada e imunidade não protetora a outros sorotipos (ZOMPI et al., 2012). Quando o paciente desenvolve uma infecção secundária com um sorotipo diferente na infecção primária existe o risco do desenvolvimento da forma grave da doença pelo mecanismo do ADE (HALSTEAD; NIMMANNITYA; COHEN, 1970).

Por esta razão, imunidade pré-existente ao DENV tem sido implicada na patogênese da doença. O ADE tem sido demonstrado *in vivo* por meio da transferência adotiva de imunoglobulinas específicas ao DENV. Em macacos Rhesus que receberam a transferência adotiva de anticorpos específicos ao dengue, títulos de vírus aumentados foram observados (GONCALVEZ et al., 2007; LI et al., 2018), e em camundongos imunodeficientes, além dos altos títulos virais observou-se também mortalidade (ZELLWEGER; PRESTWOOD; SHRESTA, 2010).

O conhecimento crescente de citocinas indica que estes mediadores solúveis atuam sobre uma rede complexa de eventos celulares para provocarem a doença. De acordo com o “pecado antigênico original” proposto por Mongkolsapaya e colaboradores (2003), existe a expansão preferencial de células T de memória de uma infecção primária com o DENV as quais são ineficazes em matar as células infectadas com o vírus da segunda infecção e podem atacar macrófagos infectados o que leva a um aumento da produção de citocinas que podem afetar o endotélio vascular, causar trombocitopenia e alterar a permeabilidade vascular (MONGKOLSAPAYA et al., 2003). No entanto, isso não explica o desenvolvimento da forma grave em crianças com

infecção primária (ESPADA-MURAO; MORITA, 2011).

Diferenças genéticas entre os DENV também têm sido associadas com virulências diferentes (COLOGNA; RICO-HESSÉ, 2003; UBOL et al., 2008; LAMBRECHTS et al., 2012). Análises do genoma do vírus revelaram que de fato o DENV evoluiu durante uma epidemia (RODRIGUEZ-ROCHE et al., 2005; CHEN et al., 2008). Tem sido proposto que a evolução intraepidêmica do vírus seja responsável pelo aumento da severidade da doença, entretanto, mais estudos são necessários para estabelecer esta associação (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009; SCHMID; HARRIS, 2014).

Acredita-se que cargas virais mais elevadas podem estar correlacionadas com a gravidade da doença (VAUGHN et al., 2000; THOMAS et al., 2008). Tem sido mostrado que indivíduos com a forma clínica severa têm viremia prolongada em relação aos que apresentam a forma mais leve (WANG et al., 2003; GUILARDE et al., 2008).

Vários estudos epidemiológicos indicaram que fatores genéticos do hospedeiro constituem componentes importantes na suscetibilidade ou proteção à forma grave do dengue. Estudos de polimorfismos de vários genes candidatos envolvidos na resposta imune do hospedeiro como *HLA* (STEPHENS, 2010), *CD209*, *MBL2*, *FcRIIIa*, *VDR*, tem mostrado associação com a forma grave da dengue (FERNANDEZ-MESTRE et al., 2004; SAKUNTABHAI et al., 2005; SOUNDRAVALLY; HOTI, 2007; CHAO et al., 2008, ACIOLI-SANTOS et al., 2008; CHEN et al., 2009; STEPHENS, 2010; ALAGARASU et al., 2012; FIGUEIREDO et al., 2016).

Polimorfismos do *MBL2* foram mostrados por conferir proteção ou não a doenças virais. Acioli-Santos e colaboradores (2008) encontraram associação significativa entre o alelo selvagem da MBL (alelo *A*) e o risco de desenvolvimento de trombocitopenia (ACIOLI-SANTOS et al., 2008). Já Figueiredo e colaboradores (2016) encontraram associação significativa entre o polimorfismo do *MBL2* que conferia uma baixa produção sérica de MBL e maior risco de desenvolver a forma grave da doença (FIGUEIREDO et al., 2016).

De fato, o componente genético do hospedeiro influencia o modo que a resposta imune acontece na infecção pelo DENV. Após a inoculação de vírus na derme, células de Langerhans e queratinócitos serão principalmente infectadas (LIMON-FLORES et al., 2005). O vírus propaga subsequentemente através do sangue (viremia primária) e infecta macrófagos teciduais em diversos órgãos, especialmente os do baço. A eficiência de replicação DENV em células dendríticas, monócitos e macrófagos, hepatócitos, células do estroma da medula óssea determinam a carga viral no sangue que representa um importante fator de risco para desenvolvimento de doença grave (CHAO et al., 2008).

3 | DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR DENGUE

O diagnóstico é importante para o gerenciamento clínico e vigilância. A situação

epidemiológica da dengue no País permanece sendo caracterizada pelo número crescente de casos graves e óbitos nos últimos dez anos, além dos novos desafios impostos pela circulação dos vírus da febre de Chikungunya e zika, cujos sintomas são parecidos com os da dengue (BRASIL, 2016). O diagnóstico laboratorial pode ser feito por meio de exames inespecíficos e exames específicos.

3.1 Exames inespecíficos

São os exames realizados na rotina laboratorial e permitem uma triagem inicial do paciente. Neste elenco destacam-se o hemograma no qual podem ser destacados parâmetros como a contagem dos leucócitos e das plaquetas para verificar se o paciente evoluiu com leucopenia, atipia linfocitária e trombocitopenia. É possível detectar também a presença de hemoconcentração pelo valor do hematócrito. O Coagulograma é importante por permitir a verificação dos distúrbios hemostáticos bastante comuns na FHD. Na análise bioquímica as aminotransferases revelarão o comprometimento hepático, mesmo não sendo este um achado frequente e por último a prova do laço que avalia a integridade dos vasos sanguíneo. Podemos destacar algumas características importantes de cada um destes exames:

- Hemograma: a contagem de leucócitos é variável, podendo ocorrer desde leucopenia até leucocitose leve. A linfocitose com atipia linfocitária é um achado comum.
- Coagulograma: aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial e trombina. Diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina e antiplasmina.
- Bioquímica: albuminúria e discreto aumento dos testes de função hepática: aminotransferases aspartato sérica/AST (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico oxalacética/TGO) e aminotransferase alanina sérica/ALT (conhecida anteriormente por transaminase glutâmico pirúvica/TGP)
- A Prova do Laço positiva é uma manifestação frequente nos casos de dengue, principalmente nas formas graves, e apesar de não ser específica, serve como alerta, devendo ser utilizado rotineiramente na prática clínica como um dos elementos de triagem na dengue, e na presença da mesma, alertar ao médico que o paciente necessita de um monitoramento clínico e laboratorial mais estreito. A prova do laço positiva também reforça o diagnóstico de dengue (BRASIL, 2005; BRASIL, 2011; BRASIL, 2016).

3.2 Exames específicos

Permitem a detecção de forma direta de componentes do vírus no soro ou de

forma indireta por testes sorológicos. O método mais adequado a ser selecionado e utilizado para o diagnóstico depende da fase e do tipo da infecção (PEELING et al., 2010). Um eficiente diagnóstico é obtido quando levados em consideração dois aspectos: momento de coleta da amostra e para qual tipo de exame essa amostra se destinará (CORDEIRO, 2008).

Segundo Halstead (2007), o diagnóstico da dengue teria duas fases sendo a fase I o período de febre e viremia com a detecção de antígenos NS1 no sangue e a fase II o período logo após a febre seguido de algumas semanas onde anticorpos IgM e IgG sorotipo específicos estão elevados.

O material genético do vírus dengue, o ácido ribonucleico ou RNA pode ser detectado no período de viremia através de técnica molecular de reação em cadeia de polimerase (PCR) usando a enzima transcriptase reversa (RT-PCR) (MEHTA; SHAH, 2018) e alguns tipos como “*single-tube nested*” PCR (GOMES et al., 2007), multiplex PCR e *real-time* PCR (CECILIA et al., 2015; MANSUY et al., 2018).

A PCR quantitativa em tempo real (qPCR), como toda reação de PCR, é um processo exponencial onde um alvo específico é amplificado através da capacidade de dobrar a quantidade de produto a cada ciclo da reação (DOOMS; CHANGO; ABDEL-NOUR, 2014). O diferencial da qPCR é o fato de que as amplificações podem ser acompanhadas no momento que acontecem, em tempo real. Utilizando a reação de qPCR podem ser realizados diferentes tipos de estudos, dentre eles: de quantificação absoluta, quantificação relativa e análise de mutações de troca de único nucleotídeo (JOHNSON et al., 2014; DOOMS; CHANGO; ABDEL-NOUR, 2014).

A captura de NS1 no sangue é feita por meio de teste rápido por imunocromatografia e por ELISA utilizando anticorpo monoclonal e tem sido utilizada em muitos países do mundo como uma opção de teste de “baixo custo”, sensível e específico durante o período de febre. Estudo com pacientes infectados com DENV1 mostrou que a cinética do aparecimento de NS1 no sangue tem pico nos dias 6 a 10 depois do início da febre (HALSTEAD, 2007; PAL et al., 2014; BRASIL, 2016). A sensibilidade de detecção de NS1 na fase febril é menor na infecção secundária (60 a 80%) refletindo uma resposta sorológica devido à infecção prévia com o DENV (GUZMAN et al., 2010)

Dentre os testes sorológicos, o ELISA é o mais utilizado pela vigilância epidemiológica e apresenta alta sensibilidade na detecção de IgG e IgM. Apesar da possibilidade também de reação cruzada com outros *Flavivirus*, o teste é muito utilizado em rotina de diagnóstico devido à facilidade de aplicação da técnica (KAO et al., 2005; GUZMAN; HARRIS, 2015). A resposta de anticorpos à infecção varia de acordo com o status do sistema imune do hospedeiro. A resposta em pacientes que não foram expostos anteriormente a *Flavivirus* ou imunizados com vacina de *flavivirus* (febre amarela, encefalite japonesa, por exemplo) é caracterizada por um crescimento lento de anticorpos IgM sorotipo específico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Uma importante ferramenta para distinguir infecções primárias de infecções secundárias é a análise da relação entre os títulos de anticorpos IgM/IgG. Isso porque,

em infecções secundárias (aquelas que acometem pessoas que já foram previamente infectadas pelo DENV ou em alguns casos por outro *Flavivirus* ou são vacinados) os títulos de anticorpos neutralizantes elevam-se rapidamente (GOMES, 2011).

Na infecção primária do dengue, durante a fase aguda, a IgM é a primeira imunoglobulina produzida. A IgG aparece cerca de 10 a 12 dias de sintomas e persiste por toda a vida. Já na infecção secundária, os anticorpos que aparecem no início da infecção são os da classe IgG sendo a IgM detectada posteriormente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). As figuras 1 e 2 resumizam as opções de diagnóstico de acordo com a fase da doença.

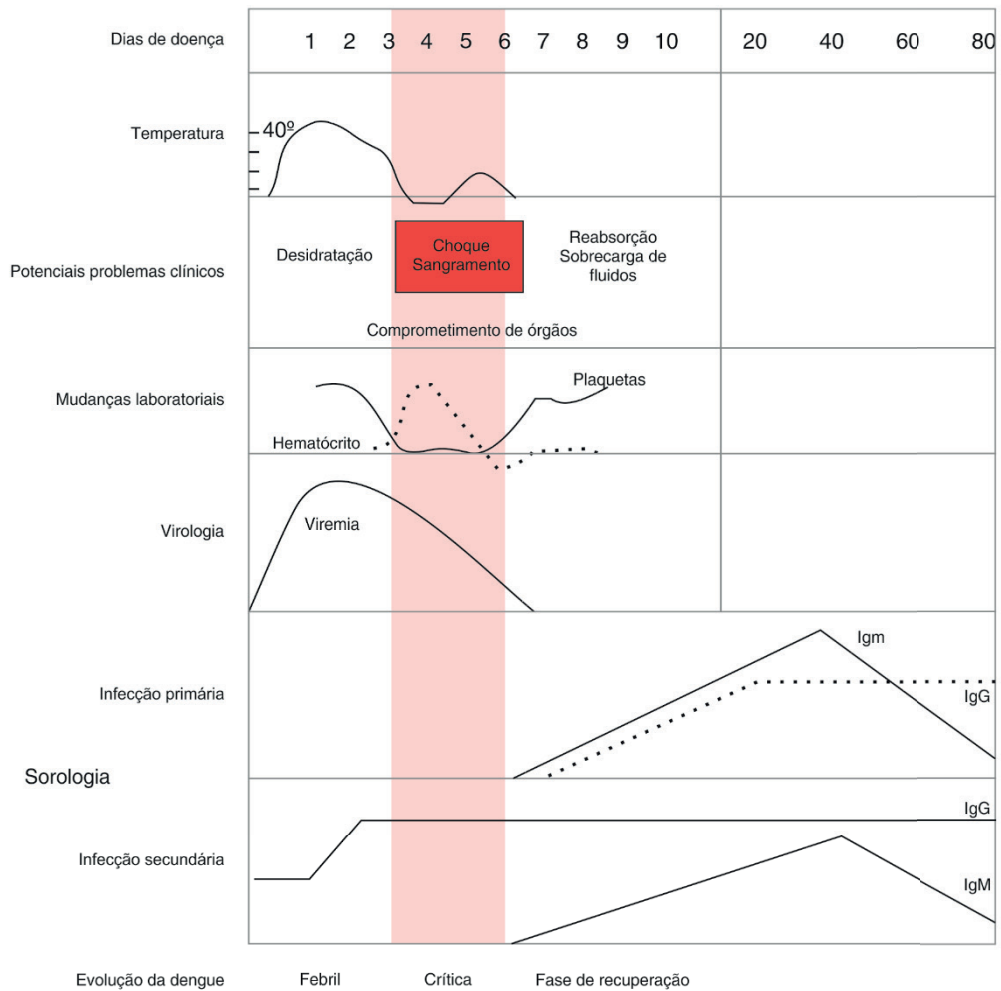


Figura 1. Fases da evolução da doença: febril, crítica e de recuperação.

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009 com adaptações.

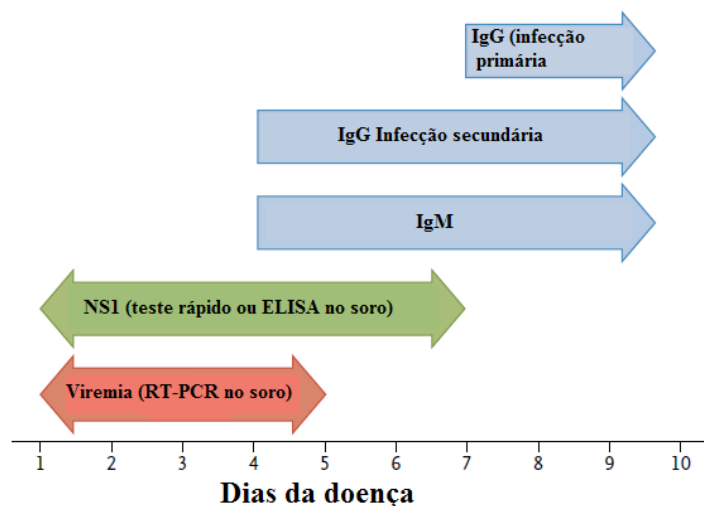


Figura 2. Esquema das opções do diagnóstico laboratorial de paciente com suspeita de dengue.

Fonte: SIMMONS et al., 2012 com adaptações. Detecção de RNA viral, NS1 ou soroconversão de IgM é confirmatório para dengue. Dia 0 é o primeiro dia quando o paciente nota algum sintoma durante a doença. ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*, RT-PCR: *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, IP: infecção primária.

O isolamento viral é o método mais específico para a determinação do vírus responsável pela infecção. A coleta de amostra deverá ser feita em até 5 dias após o início dos sintomas, durante o período de viremia (BRASIL, 2005; BRASIL, 2016).

A imunohistoquímica permite a detecção de antígenos virais em cortes de tecidos fixados em formalina e emblocados em parafina. Essa técnica deve ser adaptada à infecção viral suspeita, após diagnóstico histopatológico prévio. Com a hibridização *in situ* é possível detectar os genomas virais específicos usando sondas radioativas (radioisótopos) ou não radioativas (enzimas), inclusive em materiais conservados por muitos anos (BRASIL, 2005; BRASIL, 2016). O diagnóstico histopatológico é realizado a partir de coleta de material *post-mortem*. As lesões anatomopatológicas podem ser encontradas no fígado, rins, baço, coração e linfonodo (BRASIL, 2005).

Dada a complexidade da doença, ainda existem muitas lacunas de conhecimento na patogênese clínica que impedem um amplo espectro de estratégias terapêuticas baseadas em evidências para melhorar o gerenciamento dos casos. Esforços concentrados de pesquisa sobre esses gargalos críticos, levarão a melhorias na prevenção e gestão desta e de outras arbovirose nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

ACIOLI-SANTOS, B.; SEGAT, L.; DHALIA, R. *et al.* MBL2 Gene polymorphisms protect against development of thrombocytopenia associated with severe dengue phenotype. **Human Immunology**, v. 69, n. 2, p. 122-128, Feb. 2008.

ALAGARASU, K.; BACHAL, R. V.; BHAGAT, A. B. *et al.* Elevated levels of vitamin D and deficiency of mannose binding lectin in dengue hemorrhagic fever. **Virology Journal**, v. 9, n. 86, p. 139-144, 2012.

BARRAQUER, R. I.; CORDEIRO, M. T.; BRAGA, C. *et al.* From Re-Emergence to Hyperendemicity: The Natural History of the Dengue Epidemic in Brazil. **PLoS NEgl Trop Dis**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2011.

BHATT, S *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, p. 504-507, 2013.

BLACKLEY, S.; KOU, Z.; CHEN, H. *et al.* Primary human splenic macrophages, but not T or B cells, are the principal target cells for dengue virus infection in vitro. **J. Virol**, v. 81, n. 24, p. 13325–13334, 2007.

BOONNAK, K.; SLIKE, B. M.; BURGESS, T. H. *et al.* Role of dendritic cells in antibody-dependent enhancement of dengue virus infection. **J. Virol**, v. 82, n. 8, p. 3939–3951, 2008.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DIRETORIA TÉCNICA DE GESTÃO. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico – adulto e criança**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. 4. Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico : adulto e criança** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

BOSCH, I.; XHAJA, K.; ESTEVEZ, L. *et al.* Increased production of interleukin-8 in primary human monocytes and in human epithelial and endothelial cell lines after dengue virus challenge. **J. Virol**, v. 76, n. 11, p. 5588–5597, 2002.

CECILIA D. *et al.* Development of a multiplex real-time RT-PCR assay for simultaneous detection of dengue and chikungunya viruses. **Arch Virol**. v. 160, n. 1, p. 323-327, 2015.

CERNY, D. *et al.* Selective Susceptibility of Human Skin Antigen Presenting Cells to Productive Dengue Virus Infection. **Plos pathogens**, v. 10, n.12, p. 1-15, 2014.

CHAO, Y. C.; HUANG, C. S.; LEE, C. N. *et al.* Higher infection of dengue virus serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency. **PLoS One**, v. 3, n. 2, p. 1-6, 2008.

CHEN, Y. C.; WANG, S. Y. Activation of terminally differentiated human monocytes/macrophages by dengue virus: productive infection, hierarchical production of innate cytokines and chemokines, and the synergistic effect of lipopolysaccharide. **J. Virol**, v. 76, n. 19, p. 9877-9887, 2002.

CHEN, H. L.; LIN, S. R.; LIU, H. F. *et al.* Evolution of dengue virus type 2 during two consecutive outbreaks with an increase in severity in southern Taiwan in 2001–2002. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v. 79, n. 4, p. 495–505, 2008.

CHEN, R. F.; WANG, L.; CHENG, J. T. *et al.* Combination of CTLA-4 and TGFbeta1 gene polymorphisms associated with dengue hemorrhagic fever and virus load in a dengue-2 outbreak. **Clin.Immunol**, v. 131, n. 3, p. 404–409, 2009.

CHOI, G.; SCHULTZ, M. J.; LEVI, M. *et al.* The relationship between inflammation and the coagulation system. **Swiss Med. Wkly**, 136, n. 9 e 10, p. 139-144, 2006.

COLOGNA, R.; RICO-HESSE, R. American genotype structures decrease dengue virus output from human monocytes and dendritic cells. **J. Virol**, v.77, n. 7, p.3929–3938, 2003.

- DE MACEDO, F. C.; NICOL, A. F.; COOPER, L. D. *et al.* Histologic, viral, and molecular correlates of dengue fever infection of the liver using highly sensitive immunohistochemistry. **Diagn. Mol. Pathol**, v. 15, n. 4, p. 223–228, 2006.
- DIAMOND, M. S.; PIERSON, T. C. Molecular Insight into Dengue Virus Pathogenesis and its Implications for Disease Control. *Cell*, v. 162, n. 3, p. 488–492, 2015.
- DOOMS, M.; CHANGO, A.; ABDEL-NOUR, A. Quantitative PCR (qPCR) and the guide to good practices MIQE: adapting and relevance in the clinical biology context. *Ann Biol Clin*, v. 72, n. 3, p. 265–9, 2014.
- DURBIN, A. P.; VARGAS, M. J.; WANIONEK, K. *et al.* Phenotyping of peripheral blood mononuclear cells during acute dengue illness demonstrates infection and increased activation of monocytes in severe cases compared to classic dengue fever. **Virology**, v. 376, n. 2, p. 429–435, 2008.
- ESPADA-MURAO, L. A.; MORITA, K. Dengue and Soluble Mediators of the Innate Immune System. **Tropical Medicine and Health**, v. 39, n.4, p. 53–62, 2011.
- ESPINA, L. M.; VALERO, N. J.; HERNANDEZ, J. M. *et al.* Increased apoptosis and expression of tumor necrosis factor-alpha caused by infection of cultured human monocytes with dengue virus. **Am. J. Trop. Med Hyg**, v. 68, n. 1, p. 48–53, 2003.
- FERNANDEZ-MESTRE, M. T.; GENDZEKHADZE, K.; RIVAS-VETENCOURT, P. *et al.* TNF-alpha-308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. **Tissue Antigens**, v. 64, n. 4, p. 469–472, 2004.
- FIGUEIREDO, G. G. *et al.* Mannose-binding lectin gene (MBL2) polymorphisms related to the mannose-binding lectin low levels are associated to dengue disease severity. **Human Immunology**, v. 77, p. 571–575, 2016.
- FINK J.; GU, F.; VASUDEVAN, S. G. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. **Rev. Med. Virology**, v. 16, n. 4, p. 263–275, 2006.
- GOMES, A. L.; SILVA, A. M.; CORDEIRO, M. T. *et al.* Single-tube nested PCR using immobilized internal primers for the identification of dengue virus serotypes. **Journal of Virology Methods**, v. 145, n. 1, p. 76–79, jun. 2007.
- GOMES, A. L. V. **Expressão de genes relacionados com a indução da resposta imune inata da dengue: implicações no prognóstico**. 2011. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, 120 f.
- GONCALVEZ, A. P.; ENGLE, R. E.; ST. CLAIRE, M. *et al.* Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. **Proc. Natl Acad. Sci**, v.104, n. 22, p. 9422–9427, 2007.
- GUILARDE, A. O. *et al.* Dengue and dengue hemorrhagic fever among adults: clinical outcomes related to viremia, serotypes, and antibody response. **J. Infect. Dis**, v.197, n. 6, p. 817–824, 2008.
- GUZMAN, M. G.; JAENISCH, T.; GACZKOWSKI, R. *et al.* Multi-country evaluation of the sensitivity and specificity of two commercially- available NS1 ELISA assays for dengue diagnosis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 4, N. 8, P. 1–10, 2010.
- GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n.9966, p. 4453–465, 2015.
- HALSTEAD, S. B.; NIMMANNITYA, S.; COHEN, S. N. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. **Yale J.Biol.Med**, v. 42, n. 5, p. 311–328, 1970.

- HALSTEAD, S. B. Dengue. **The Lancet**, v. 370, N. 9599, p. 1644-1652, maio. 2007.
- HO, L. J.; WANG, J.; JSHAIO, M. F. *et al.* Infection of human dendritic cells by dengue virus causes cell maturation and cytokine production. **J. Immunol**, v, 166, p. 1499-1506, 2001.
- HO, L. J.; SHAIO, M. F.; CHANG, D. M. *et al.* Infection of human dendritic cells by dengue virus activates and primes T cells towards Th0-like phenotype producing both Th1 and Th2 cytokines. **Immunol. Investig**, v. 33, p. 423-437, 2004.
- HUERTA-ZEPEDA, A.; CABELLO-GUTIERREZ, C.; CIME-CASTILLO, J. *et al.* Crosstalk between coagulation and inflammation during dengue virus infection. **Thromb.Haemost**, v. 99, p. 936-943, 2008.
- JESSIE, K.; FONG, M. Y.; DEVI, S. *et al.* Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. **J. Infect.Dis**, v. 189, p. 1411-1418, 2004.
- JOHNSON, C. *et al.* Minimum information necessary for quantitative real-time PCR experiments. **Methods Mol Biol**, v. 1160, p. 5-17, 2014.
- KAO, C. L.; KING, C. C.; CHAO, D. Y. *et al.* Laboratory Diagnosis of dengue virus infection: current and future perspectives in clinical diagnosis and public health. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Taiwan, v. 38, p. 5-16, jan. 2005.
- KOU, Z.; QUINN, M.; CHEN, H. *et al.* Monocytes, but not T or B cells, are the principal target cells for dengue virus (DV) infection among human peripheral blood mononuclear cells. **J. Med. Virol**, v. 80, p.134-146, 2008.
- KWAN, W. H.; HELT, A. M.; MARANON, C. *et al.* Dendritic cell precursors are permissive to dengue virus and human immunodeficiency virus infection. **J. Virol**, v. 79, p. 7291-7299, 2005.
- KYLE, J. L.; BEATTY, R.; HARRIS, E. Dengue virus infects macrophages and dendritic cell in a mouse model of infection. **The Journal of infectious Diseases**, Chicago, v. 195, p.1808-1817, mar. 2007.
- KYLE, J. L.; HARRIS, E. Global Spread and persistence of Dengue. **Annual review of microbiology**, Polo Alto, v. 62, p. 71-92, out. 2008.
- LAMBRECHTS, L. *et al.* Dengue-1 virus clade replacement in Thailand associated with enhanced mosquito transmission. **J Virol**, v. 86, p. 1853-1861, 2012.
- LI, M. *et al.* Dengue immune sera enhance Zika virus infection in human peripheral blood monocytes through Fc gamma receptors. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. 1-23, 2018.
- LIBRATY, D. H.; PICHYANGKUL, S.; AJARIYAKHAJORN, C. *et al.* Human dendritic cells are activated by dengue virus infection: enhancement by gamma interferon and implications for disease pathogenesis, **J. Virol**, v. 75, p. 3501-3508, 2001.
- LIMON-FLORES, A. Y. PEREZ-TAPIA, M.; ESTRADA-GARCIA, I. *et al.* Dengue virus inoculation to human skin explants: an effective approach to assess in situ the early infection and the effects on cutaneous dendritic cells. **Int. J. Exp. Pathol**, v. 86, p. 323-34, 2005.
- LUPLERTLOP, N.; MISSE, D.; BRAY, D. *et al.* Dengue-virus-infected dendritic cells trigger vascular leakage through metalloproteinase overproduction. **EMBO Rep**, v. 7, p.1176-1181, 2006.
- MALAVIGE, G. N.; HUANG, L-C.; SALIMI, M. *et al.* Cellular and Cytokine Correlates of Severe

Dengue Infection. **PLoS ONE**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2012.

MANSUY, J. M. et al. Detection of Zika, dengue and chikungunya viruses using single-reaction multiplex real-time RT-PCR. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 8893, n. 18, p. 30212-9, 2018.

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. **Clinical microbiology reviews**, Oct, v. 22, n. 4, p. 564-581, 2009.

MEHTA, T. K., SHAH, P. D. Identification of prevalent dengue serotypes by reverse transcriptase polymerase chain reaction and correlation with severity of dengue as per the recent World Health Organization classification (2009). **Indian J Med Microbiol**, v. 36, n. 2, p. 273-278, 2018.

MONATH, M. D. Dengue and yellow fever – Challenges for the development and use of vaccines. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 357 p. 2222-2225, out. 2007.

MONGKOLSAPAYA, J.; DEJNIRATTISAI, W.; XU, X. N. *et al.* Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **Nat Med**, v. 9, p. 921-927, 2003.

NAKAO, S.; LAI, C. J.; YOUNG, N. S. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. **Blood**, v. 74, p. 1235-1240, 1989.

PAL, S. et al. Evaluation of dengue NS1 antigen rapid tests and ELISA kits using clinical samples. **PLoS One**, v. 9, n. 11, p.1-8, 2014.

PALMER, D. R. et al. Differential effects of dengue virus on infected and bystander dendritic cells. **J. Virol**, v. 79, p. 2432-2439, 2005.

PEELING, R. W. et al. Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, p. 30-8, 2010.

RIGAU-PEREZ, J. Severe dengue: the need for new case definitions. **Lancet Infectious Diseases**, London, v. 6, p. 297-302, jun. 2006.

RODRIGUEZ-ROCHE, R. et al. Virus evolution during a severe dengue epidemic in Cuba, 1997. **Virology**, v. 334, p. 154-159, 2005.

ROSEN, L. The emperor's new clothers revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. **The American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 26, p. 337-343, fev. 1977.

SAN MARTIN, J. L.; BRATHWAITE, O.; ZAMBRANO, B. *et al.* The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **Am J Trop Med Hyg**, v. 82, p. 128-135, 2010.

SAKUNTABHAI, A. et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. **Nat. Genet**, v. 37, p. 507-513, 2005.

SCHMID, M. A.; HARRIS, E. Monocyte recruitment to the dermis and differentiation to dendritic cells increases the targets for dengue virus replication. **PLoS Pathog**, v.10, n.12, p. e1004541, 2014.

SHEPARD, D. S. et al. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.84, n. 2, p. 200-207, 2011.

SILVA, A. M. **Estudo de cinética de viremia do vírus dengue sorotipo 3 em formas clínicas da dengue com diferentes níveis de gravidade**. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

SIMMONS, C. P. et al. Dengue. **N Engl J Med**, v. 366, p.1423-32, 2012.

SOUNDRAVALLY, R.; HOTI, S. L. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever and shock syndrome: role of TAP and HPA gene polymorphism. **Hum. Immunol**, v. 68, p. 973-979, 2007.

STEPHENS, H. A. HLA and Other Gene Associations with Dengue Disease Severity. **Curr Top Microbiol Immunol**, v. 338, p.99-114, 2010.

THOMAS, L. et al. Influence of the dengue serotype, previous dengue infection, and plasma viral load on clinical presentation and outcome during a dengue-2 and dengue-4 co-epidemic. **Am. J. Trop. Med and Hyg**, v.78, p. 990–998, 2008.

UBOL, S.; CHAREONSIRISUTHIGUL, T.; KASISIT, J. et al. Clinical isolates of dengue virus with distinctive susceptibility to nitric oxide radical induce differential gene responses in THP-1 cells. **Virology**, v. 376, p. 290-296, 2008.

VAUGHN, D. W. et al. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. **J Infect Dis**, v. 181, p. 2–9, 2000.

WANG, W. K.; CHAO, D. Y.; KAO, C. L. et al. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. **Virology**, v. 305, p. 330-338, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control** - New edition, Geneva, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/print.htm>>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2017.

ZELLWEGER, R. M.; PRESTWOOD, T. R.; SHRESTA, S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease. **Cell Host Microbe**, v. 7, p.128-139, 2010.

ZOMPI, S.; MONTOYA, M.; POHL, M. O. et al. Dominant Cross-Reactive B Cell Response during Secondary Acute Dengue Virus Infection in Humans. **PLoS Negl Trop Dis**, n. 6, p. 1-14, 2012.

DENGUE: O DESAFIO DAS AÇÕES DE CONTROLE SOBRE O AGRAVO EM UM MUNICÍPIO DO LESTE DE MINAS GERAIS

Jackeline Alecrim

Faculdade Pitágoras, 35160-296, Ipatinga ,MG, Brasil.
Email: jaqueline.alecrim@pitagoras.com.br.

Giselle Cristina Andrade Pereira

Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná CEULJI/
ULBRA. RO, Brasil. Email: gisellekristina@yahoo.com.
br

Josiane Márcia de Castro

Faculdade Pitágoras, 35160-296, Ipatinga ,MG, Brasil.
Email: josianem@kroton.com.br.

Hosana Nolasco dos Santos Alves

Centro Universitário Luterano de Ji-
Paraná CEULJI/ULBRA. RO, Brasil. Email:
hosananolascoalves@gmail.com

Rosineide Vieira Góis

Centro Universitário Luterano de Ji-
Paraná CEULJI/ULBRA . RO, Brasil. Email:
rosineidegois@hotmail.com

RESUMO: A dengue é uma arbovirose grave, reincidente, transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, se tornou uma doença de grande importância epidêmica, no Brasil, a partir da década de 90 e, apesar de muitos estudos, ainda não existe uma forma eficaz de controle. Devido ao processo de urbanização, o mosquito tem adquirido hábitos domésticos, sendo capaz de transmitir várias doenças como o zika vírus, a febre amarela e a chikungunya. Desde de 1942, não ocorre transmissão da febre amarela urbana, em virtude da vacinação

e controle do vetor. Para controle da dengue o envolvimento da população é um dos fatores fundamentais, considerando as ações preventivas desenvolvidas pelo poder público. Objetivou-se discutir as ações de controle do agravo desenvolvidas em um município do interior de Minas Gerais/Brasil. Trata-se de um estudo descritivo, baseado em análises de documentos produzidos pelo Comitê municipal de acompanhamento e avaliação do controle da dengue, nos anos de 2009 e 2012 e dados obtidos no SINAN/NET. Verifica-se que apesar de esforços para o controle do agravo pela secretaria de saúde do município, as ações de prevenção à doença necessitam de uma reestruturação nas políticas públicas, visto que a dengue ainda é uma ameaça constante, várias propostas que visam combater esses agravos devem ser abordadas de forma integrada para a resolução dos problemas de moradia, saneamento e urbanização precisam ser sanados e estruturados e não apenas com ações concentradas nos períodos endêmicos.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue, prevenção, urbanização, políticas publicas

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose grave, reincidente, transmitida principalmente pelo

mosquito *Aedes aegypti*, se tornou uma doença de grande importância epidêmica no Brasil a partir da década de 90 e, apesar de muitos estudos, ainda não existe uma forma eficaz que controle este problema. Sendo tipicamente urbano, constitui um sério problema de saúde pública no país, devido às condições climáticas favoráveis para sua proliferação, aliado ao modo de organização urbana e sanitária (FREITAS; RODRIGUES; ALMEIDA, 2011).

De acordo com dados da Organização das Nações Unidas (ONU), na América Latina, em torno de 100 milhões de pessoas não têm acesso ao saneamento básico e 70 milhões vivem sem água encanada (PEREIRA; DAS GRAÇAS FERREIRA; BORGES, 2013). Esses dois fatores preocupam os especialistas, pois sem serviço de saneamento apropriado, as pessoas armazenam água de forma irregular – o que favorece a propagação de mosquitos, além do processo do processo de urbanização, onde o mosquito tem adquirido hábitos domésticos, sendo capaz de transmitir várias doenças como o zika vírus, a febre amarela e a chikungunya. Enfatiza ainda que o princípio da precaução é importante. Estratégia de controle, atacar o criadouro e ações políticas urbanas são elementos fundamentais para a saúde da população (JOHANSEN; DO CARMO; ALVES, 2016).

Cada pessoa acometida pela doença, mesmo quando esta se apresenta com a menor gravidade, considerados casos mais comuns, é compelida a ficar de repouso por vários dias. Os custos pessoais, econômicos e sociais dessa patologia são altos (ARAUJO; CÂNDIDO; DANTAS, 2014). Perante esta realidade uma vigorosa estratégia interssetorial, coordenada pela Secretária de Estado de Saúde, Minas Gerais lançou em 2008 o Plano Estadual de Controle da Dengue, que visa mobilizar a sociedade e o poder público para os objetivos de reduzir a taxa de infestação do agente vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, diminuir o número de casos de dengue, capacitar melhor os profissionais e os serviços de saúde para o combate à doença e reduzir a mortalidade (BRASIL, 2009).

Diante do perfil de ocorrência que a dengue tem apresentado nos últimos anos e de possíveis epidemias nos períodos chuvosos, cresce a preocupação com os fatores que contribuem para a ocorrência desse agravo, pois a cidade possui em seu território cerca de 240 mil pessoas, apresenta clima tropical úmido favorável a proliferação do vetor, além de fatores condicionantes como a organização de seu espaço, o acúmulo de lixo, poluição do ar, bairros com condições deficitárias de habitação, desemprego e relações sociais complexas. Essa dinâmica determina deterioração das condições de vida, com importantes implicações na realidade sanitária e aumento de problemas sociais (RIBEIRO et al., 2015).

OBJETIVO

Discutir as ações de controle da dengue desenvolvidas em Ipatinga nos anos de

2009 e 2012, sinalizando o impacto das medidas implementadas (plano de controle e campanhas) para a redução do agravo no município.

MATERIAL E METODOS

Trata-se de um estudo descritivo, relacionado a políticas de intervenção e ações desenvolvidas na cidade de Ipatinga destinadas ao controle de casos de Dengue. Baseou-se na análise de documentos produzidos pelo comitê municipal de acompanhamento e avaliação do controle da dengue, nos anos de 2009 e 2012. Estes documentos continham dados oriundos das fichas de notificação do Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN), em dados obtidos no SINAN/NET 5.1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre as ações estratégicas de combate à dengue realizadas no município, encontram-se ações voltadas especificamente para o recolhimento de lixo a fim de eliminar criadouros do mosquito *Aedes aegypti*, conforme pode ser observado na Tabela 1:

Atividades	Período	Ações Desenvolvidas
Mutirão de Limpeza	Janeiro, Fevereiro, Abril e Novembro.	Recolhimento de lixo e materiais que possam acumular água.
Força Tarefa	Uma vez no ano em cada estrato.	Intensificar as ações, orientações, limpeza.
Distribuição de materiais para acondicionamento adequado.	Não especificado.	Distribuição de sacos de lixo, capas de caixa d'água.
Coleta de materiais recicláveis.	Janeiro, Fevereiro, Abril e Novembro.	Recolhimento de pneus e demais materiais.

Tabela 1: Ações estratégicas de combate a dengue voltadas para o recolhimento de lixo a fim de eliminar criadouros do mosquito *Aedes aegypti*:

Fonte: Plano Municipal de Controle da Dengue de Ipatinga-MG.

A precariedade da infraestrutura de saneamento básico, o acúmulo de lixo e entulho propicia a formação de novos criadouros no peri e intradomicílio. Por tanto as medidas adotadas no município de Ipatinga como mutirões de limpeza, força tarefa e ações de retiradas de pneus nos estratos da cidade, são ações de monitoramento de potencial positivo, considerando que estes são fatores que interferem para a reprodução do vetor. Deste modo ações de limpeza urbana podem apresentar-se como um grande aliado contra a proliferação do mosquito da dengue. A adoção destas medidas pode representar uma importante queda no número dos reservatórios, visto que o controle da doença é feito principalmente através da eliminação e prevenção da

infestação predial, dos focos das larvas e dos focos potenciais (como reservatórios de água) (JOHANSEN; DO CARMO; ALVES, 2016).

De acordo com jornais locais, o mutirão de limpeza realizado em 2009, com a slogan “Jogue Limpo com Ipatinga”, recolheu em 60 dias de trabalho mais de 70 mil toneladas de lixo em toda a cidade. A quantidade de recipientes inutilizáveis armazenados nas residências é assustadora, o que leva à proliferação do mosquito. Muitas vezes, o cidadão não se vê como responsável pelo cuidado com o seu domicílio, fato confirmado pelo LIRAA 2009/2010 que demonstra que 78,5% dos focos são intradomiciliares, o que demonstra a importância da inserção de ações educativas que ressaltem a importância da participação popular na erradicação do vetor (RIBEIRO et al, 2015).

As novas abordagens e medidas incisivas no combate ao vetor associado à mudança comportamental da comunidade são tarefas difíceis e exigem criatividade e flexibilidade, tornando-se um desafio para grande parte dos programas criados. As ações diferenciadas como blitz educativas (Tabela 2) abordam um grande número de pessoas, porém oferecem na maioria das vezes, informações aleatórias que podem não ser impactantes, visto que ocorrem de maneira pontual e pouco específica.

Atividades	Período	Ações Desenvolvidas
Articulação das entidades públicas e privadas.	Fevereiro, Março, Maio, Junho, Julho, Agosto, Novembro e Dezembro.	Definição de calendários, a fim de ratificar o compromisso de todos e reforçar as ações positivas.
Desenvolvimento de projetos de educação entre os servidores.	Todos os meses do ano.	Realização de palestras educativas.
Disponibilização de servidores Públicos.	Não especificado.	Atuação de agentes da vigilância epidemiológica e educadores em saúde na mobilização social.
Confecção de materiais educativos	Não especificado.	Distribuição de camisas, panfletos, cartazes, folders e etc.
Campanha: “O trenzinho da Saúde”.	Não especificado	Desenvolvimento de blitz educativas, panfletagem.
Campanhas com premiações para cidadãos.	Não especificado.	Campanhas com premiações para incentivar as ações no controle da dengue

Tabela 2: Ações desenvolvidas na Educação em Saúde, de acordo com o Plano Municipal de Controle da Dengue de Ipatinga-MG.

Fonte: Plano Municipal de Controle da Dengue de Ipatinga-MG

Realizando-se um panorama das medidas adotadas em Ipatinga, envolvendo todos os meios técnicos e educativos ligados a mobilização populacional, observa-se que o município obteve resultados positivos na redução do número total de casos entre os anos de 2009 e 2010, conforme apresentado no gráfico 1:

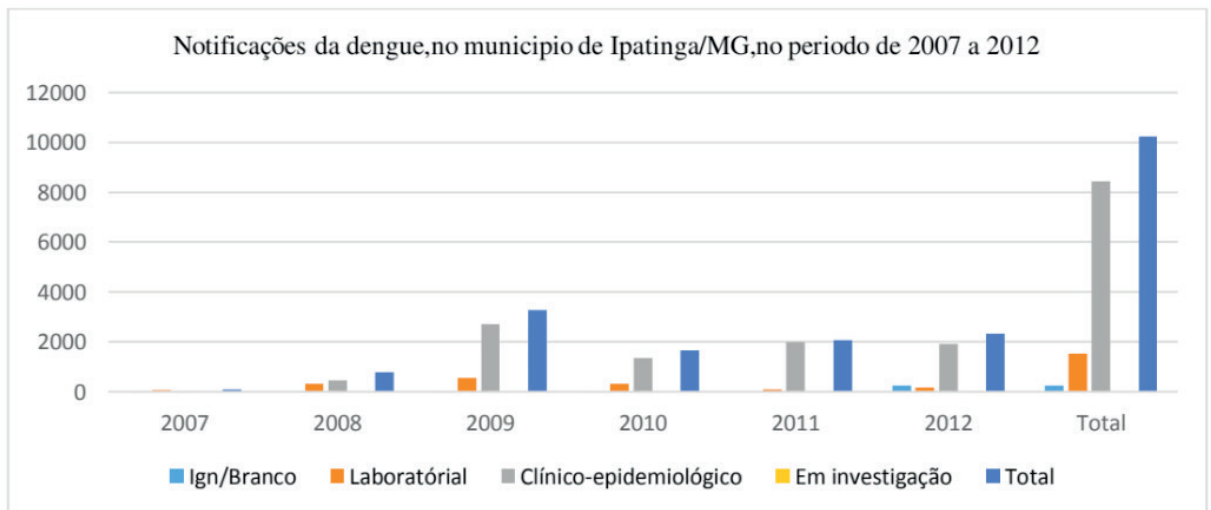


Gráfico 1- Notificações da dengue nos anos de 2007 a 2012.

Existe um alto índice de dengue clássica que apesar de não representar a forma mais grave da doença pode causar sintomas como febre, mal-estar, dor no corpo, afastando os indivíduos do local de trabalho, gerando prejuízos econômicos para o município. Assim é de suma importância que as ações estratégicas de controle da dengue, sejam minuciosamente elaboradas de acordo com a realidade do município ou do grupo de controle a fim de que sejam eficazes na diminuição dos casos da doença (ZARA et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se que apesar da diminuição no número de casos de dengue notificados pela secretaria de saúde do município de Ipatinga entre os anos 2009 e 2010, as ações de prevenção contra a doença necessitam de uma reestruturação, visto que a dengue ainda é uma ameaça constante. Planos de erradicação da dengue vêm desde o final da década de 80, porém, medidas de saneamento básico requer desafio da intersetorialidade. A população deve colaborar, porém, as políticas públicas são essenciais para a eficácia ao combate dos mosquitos transmissores do agravo. É importante várias propostas que visam combater essas pragas, os programas devem ser integrados para a resolução dos problemas de moradia, saneamento e urbanização que precisam ser sanados e muito bem estruturados. A urbanização caótica e imenso crescimento desordenado do meio urbano é um novo obstáculo para combater as doenças intrínsecas do mais básico a se resolver para que um país seja digno de desenvolvimento.

REFERENCIAS

ARAUJO, Divanda; CÂNDIDO, Gesinaldo Ataíde; DANTAS, Renilson Targino. Políticas públicas para

a saúde e o papel da atenção básica de saúde no controle e prevenção da dengue no país. **Revista Movimentos Sociais e Dinâmicas Espaciais**, v. 3, n. 2, p. 247-261, 2014.

BRASIL, 2009. Guia de Vigilância Epidemiológica. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_web_atual.pdf />. Acesso em 18 de set. de 2016.

BARBOSA, Isabelle Ribeiro; DA SILVA, Lúcio Pereira. Influência dos determinantes sociais e ambientais na distribuição espacial da dengue no município de NATAL-RN. **Revista Ciência Plural**, v. 1, n. 3, p. 62-75, 2016.

CESARINO, Marisa Bernardi et al. A difícil interface controle de vetores-atenção básica: inserção dos agentes de controle de vetores da dengue junto às equipes de saúde das unidades básicas no município de São José do Rio Preto, SP. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 3, p. 1018-1032, 2014.

FREITAS, Rosiene Maria de; RODRIGUES, Celeste de Souza; ALMEIDA, Maria Cristina de Mattos. Estratégia Intersectorial para o controle da dengue em Belo Horizonte (Minas Gerais), Brasil. **Saúde Soc.** São Paulo, v.20, n.3, p.773-785, 2011.

JOHANSEN, Igor Cavallini; DO CARMO, Roberto Luiz; ALVES, Luciana Correia. Desigualdade social intraurbana: implicações sobre a epidemia de dengue em Campinas, SP, em 2014. **Cadernos Metrópole.**, v. 18, n. 36, p. 421-440, 2016.

PEREIRA, Cristina Fernandes; DAS GRAÇAS FERREIRA, Thaís; BORGES, Juliano Luis. Política de saúde e controle da dengue em Uberaba-MG. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, v. 1, n. 9, 2013.

RIBEIRO, Mateus Duarte et al. Estudo descritivo da ocorrência de dengue e suas relações com o clima e a ação da vigilância em saúde no município de Franca, São Paulo, Brasil, 2007 a 2011. **INVESTIGAÇÃO**, v. 14, n. 1, 2015.

ZARA, Ana Laura de Sene Amâncio et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

PERFIL ETÁRIO DOS CASOS DE DENGUE EM MATO GROSSO DO SUL DE 2007 A 2017

Alessandra Aparecida Vieira Machado

Conselho Regional de Enfermagem de Mato Grosso do Sul

Doutoranda em Ciências da Saúde

Universidade Federal da Grande Dourados –
Faculdade de Ciências da Saúde
Dourados – MS

Fábio Juliano Negrão

Universidade Federal da Grande Dourados –
Faculdade de Ciências da Saúde
Dourados – MS

RESUMO: Epidemias de Dengue são frequentes no Brasil. Os gastos com internações podem consumir até 2,5% do PIB do município durante uma epidemia. Há vacina contra dengue disponível, contudo, não se sabe qual seria a população alvo para as campanhas de vacinação, pois, diante de recursos escassos, é necessário priorizar uma faixa etária. Objetivo: realizar perfil etário dos casos de dengue ocorridos em Mato Grosso do Sul, realizando projeção dos custos das internações conforme faixa etária. Resultados: Entre 2007 a 2017 foram registrados no SINAN 11.303 hospitalizações, dos quais, 69,4% (n= 7.844) ocorreu entre os adultos (15 a 59 anos), 15,6% (n= 1.763) entre as crianças (menores de 15 anos) e 15% (n= 1.696) entre os idosos (60

anos ou mais). Pesquisa realizada em MS sobre os custos diretos das hospitalizações, apontou que os valores médios foram de US\$ 697,9 (menores de 15 anos), US\$ 723,1 (15 a 59 anos) e US\$ 817,3 (idosos). Considerando esses valores, realizamos estimativa com o número de hospitalizações registradas no período. O impacto econômico das internações foi de US\$ 8.3 milhões, sendo 66% (US\$ 5.4 milhões – adultos), 17,9% (US\$ 1,5 milhões - idosos) e 16% (US\$ 1,3 milhões – crianças). Conclusão: a dengue tem maior prevalência entre adultos e, por ser a faixa etária economicamente ativa, as campanhas de vacinação poderiam ter como alvo inicial esse público, contudo, há necessidade de aprofundar os estudos sobre o tema antes de determinar seguramente um grupo prioritário à ser imunizado nas campanhas nacionais com recursos advindos do SUS.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue, custos, hospitalizações, vacina.

ABSTRACT: Dengue epidemics are frequent in Brazil. Hospitalization expenses can consume up to 2.5% of the city's GDP during an epidemic. There is a dengue vaccine available, however, it is not known what the target population would be for vaccination campaigns because, given scarce resources, it is necessary to prioritize an age group. Objective: to carry out the age profile of dengue cases in Mato Grosso do Sul,

projecting hospitalization costs according to the age group. RESULTS: Between 2007 and 2017, hospitalizations were registered in SINAN, of which, 69.4% (n = 7,844) occurred among adults (15 to 59 years), 15.6% (n = 1,763) among children 15 years old) and 15% (n = 1,696) among the elderly (60 years and over). A survey carried out in MS on the direct costs of hospitalizations, indicated that the mean values were US \$ 697.9 (under 15 years), US \$ 723.1 (15 to 59 years) and US \$ 817.3 (elderly). Considering these values, we estimated the number of hospitalizations recorded in the period. The economic impact of hospitalizations was US \$ 8.3 million, of which 66% (US \$ 5.4 million - adults), 17.9% (US \$ 1.5 million - elderly) and 16% (US \$ 1.3 million - children). Conclusion: dengue fever has a higher prevalence among adults and, because the age group is economically active, vaccination campaigns could target this public initially, however, there is a need to deepen studies on the subject before determining a priority group be immunized in national campaigns with funds from the SUS.

KEYWORDS: Dengue, costs, hospitalizations, vaccine.

1 | INTRODUÇÃO

Considerada uma das principais doenças negligenciadas reemergentes no mundo, é uma doença infecciosa viral sistêmica, transmitida pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* causada por 04 sorotipos virais antígenicamente distintos (DENV-1, 2, 3, 4) (HOLMES e TWIDDY, 2003; ZHANG *et al.*, 2006), em 2013, foi anunciado a possibilidade de um novo sorotipo, que tem sido chamado de DENV-5 (NORMILE, 2013; MUSTAFA *et al.*, 2015). As manifestações clínicas variam desde casos assintomáticos até manifestações clínicas graves e não graves (RIGAU-PÉREZ *et al.*, 1998; PAHO, 2016). Estima-se que cerca de 100 milhões de casos sintomáticos e 24 mil mortes ocorram anualmente (WHO, 2009; PAHO, 2016), tão grande expansão ocorrida nos últimos anos, deve-se, entre outras razões, devido a falhas nas estratégias do controle vetorial, aumento da urbanização desordenada e viagens aéreas (LOPEZ *et al.*, 2006; WILDER-SMITH e GUBLER, 2008; WILDER-SMITH, 2013).

A gravidade dos casos e o número de hospitalizações têm aumentado, impactando negativamente a economia dos países onde a dengue é mais prevalente, particularmente na América Latina (TORRES e CASTRO, 2007; SHEPARD *et al.*, 2011; VIEIRA MACHADO *et al.*, 2014) que, responde por cerca de 14% do total mundial dos casos (PHO, 2010).

O Mato Grosso do Sul, tem apresentado epidemias frequentes, inclusive com uma das maiores incidências do país, entre 2016 e 2017 foram, respectivamente, 2.314,2 e 244,2/100 mil habitantes, porém, poucos são os estudos nacionais que caracterizaram os casos de dengue conforme o perfil etário estimando o impacto econômico (SUAYA *et al.*, 2009; MARTELLI *et al.*, 2015), e, em nenhum deles o Estado fez parte da pesquisa. Tais informações são importantes para viabilizar a produção de análises

de custo-efetividade e custo benefício, necessários para subsidiar decisões sobre o gerenciamento dos recursos da saúde eficazmente, incluindo a introdução ou não da vacina contra a dengue no Estado (BEATTY *et al.*, 2011; BRASIL, 2016a; WHO, 2018).

Diante dessa lacuna de conhecimento, objetivou-se nessa pesquisa quantificar os custos diretos das hospitalizações conforme faixa etária no Estado de Mato Grosso do Sul.

Nesse capítulo, iniciamos o tema “dengue” abordando os aspectos da doença, vetor e transmissão, passando pela epidemiologia no Brasil para, finalmente, abordamos a questão do perfil etário e custos da dengue no MS, levando o leitor a aprofundar seus conhecimentos sobre o assunto.

2 | DENGUE: AGENTE ETIOLÓGICO, VETOR E TRANSMISSÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada por um vírus de genoma RNA pertencente ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae, do qual, até pouco tempo atrás, eram reconhecidos quatro sorotipos (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) (SABIN, 1950; DENISE VALLE *et al.*, 2015; LEITE, 2015), porém um possível novo sorotipo, o DENV-5, foi anunciado em outubro de 2013, o vírus foi isolado de uma amostra de um caso grave de dengue (classificada inicialmente como DENV-4), coletada durante um surto em Sarawak, Malásia, em 2007. Acredita-se que o vírus esteja circulando entre macacos das florestas de Bornéu (MUSTAFA, RASOTGI *et al.*, 2015). Este novo sorotipo é um vírus da dengue silvestre que historicamente existia apenas na vida selvagem, mas parece ter se espalhado para os seres humanos. Embora este sorotipo pareça assemelhar-se ao DENV-4, notou-se que o DENV-5 constitui um grupo filogenético único e distinto, mas este achado requer confirmação adicional (TAYLOR-ROBINSON, 2016; CEGOLON *et al.*, 2018).

Todos os sorotipos são sorologicamente relacionados, mas antigenicamente distintos, por esse motivo, após adquirir a doença, a pessoa apresentará imunidade homóloga permanente e heteróloga transitória, de 2 a 3 meses (SABIN, 1950; DENISE VALLE *et al.*, 2015). Estudos moleculares sobre o vírus da dengue permitiram classificar o agente em genótipos. Os sorotipos 1 e 3 foram classificados em cinco genótipos cada, o sorotipo 2 em seis genótipos e o sorotipo 4 em três genótipos (ZHANG, MAMMEN *et al.*, 2006; WEAVER e VASILAKIS, 2009). Quanto ao DENV-5, estudos ainda estão em andamento (TAYLOR-ROBINSON, 2016; CEGOLON, HEYMANN *et al.*, 2018).

A transmissão ocorre através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, previamente infectados pelo repasto sanguíneo em humanos infectados com um dos vírus, para que a dengue se dissemine, devem estar presentes e de forma simultânea o vírus, o vetor e o hospedeiro suscetível, uma vez infectado, o mosquito permanecerá infectante até o final da sua vida, que varia de 6 a 8 semanas (HOLMES *et al.*, 1998; HOLMES e TWIDDY, 2003).

O *Ae. aegypti* possui hábitos domésticos e é reconhecido como o principal vetor na transmissão do dengue, da febre amarela, da zika e da febre chikungunya nas Américas (PAIM *et al.*, 2011; COLLINS *et al.*, 2017; SILVA e DERMODY, 2017). É considerado doméstico devido à procriação em recipientes artificiais encontrados nos domicílios ou peridomicílios (TAUIL, 2002; BARRETO e TEIXEIRA, 2008). Ainda que possa ser encontrado a vários quilômetros do domicílio mais próximo, devido a fatores ambientais como vento e escassez de locais para oviposição, sua autonomia de voo é estimada em 100 metros (TAUIL, 2002). Quanto ao *Ae. albopictus*, devido sua baixa dispersão nas cidades e por ser mais comum em áreas rurais ou florestais, tem menor importância na disseminação das doenças tropicais em humanos em áreas urbanas (WALDOCK *et al.*, 2013).

Estima-se que cerca de 390 milhões de infecções por dengue ocorram a cada ano (intervalo credível de 95% entre 284 e 528 milhões), das quais 96 milhões (67 a 136 milhões) se manifestam clinicamente (com qualquer gravidade da doença) (BHATT *et al.*, 2013). Outro estudo da prevalência da dengue, estima que 3,9 bilhões de pessoas em 128 países estejam em risco de infecção pelo vírus da dengue (BRADY *et al.*, 2012).

3 | EPIDEMIOLOGIA DA DENGUE NO BRASIL

Faz-se referência à doença com aspectos clínicos semelhantes à dengue no Brasil desde 1846, na época chamada de “polca” ou “febre da polca”. Acredita-se que a grande movimentação marítima dos navios negreiros oriundos de outros países das Américas e Europa e as descobertas territoriais no século XVI, contribuíram para sua disseminação no Brasil (BARRETO e TEIXEIRA, 2008).

O primeiro relato detalhado sobre uma doença com aspectos clínicos semelhantes à dengue no Brasil foi feito em 1889, na cidade de Valença – RJ, considerado por muitos como o primeiro registro clínico do agravo no país (LUZ, 1889). Entretanto, o melhor relato clínico completo e detalhado sobre esta doença, antes do isolamento viral, foi realizado em 1923, na cidade de Niterói – RJ, não deixando dúvidas sobre a etiologia da doença (PEDRO, 1923).

Por sua importância na transmissão da Febre Amarela Urbana, o *Ae. aegypti* foi intensamente combatido e considerado erradicado em 1955 e 1973 após intensas campanhas de controle, lideradas inicialmente por Oswaldo Cruz e Clementino Fraga (CUNHA, 1997). O programa de erradicação foi coordenado primeiramente pela Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM), por intermédio do Programa Nacional de Controle da Febre Amarela e Dengue (PNCD) (BRAGA e VALLE, 2007), tendo obtido erradicação nos anos cinquenta com certificação estrangeira de país livre do *Ae. Aegypti* (TEIXEIRA *et al.*, 2005).

A primeira identificação viral no Brasil ocorreu em 1982, durante o surto de Boa

Vista, no então território de Roraima, onde circularam os sorotipos 1 e 4 do vírus (OSANAI, 1983), com aproximadamente 11 mil casos. Naquela ocasião foi feito o isolamento do vírus em 13 amostras, nove positivas para o sorotipo DENV-1 e quatro para o sorotipo DENV-4. Este primeiro evento com identificação do sorotipo circulante restringiu-se ao extremo norte do país. Em 1986, a dengue ressurgiu no Rio de Janeiro causando epidemia, com mais de 1 milhão de pessoas infectadas pelo vírus DENV-1, e diferentemente do que ocorreu em Boa Vista, o vírus disseminou-se para a região nordeste, sudeste e centro-oeste (NOGUEIRA *et al.*, 2000; SIQUEIRA *et al.*, 2005).

No fim dos anos 80, começou a circular um o sorotipo viral DENV-2 isolado em 1990 no estado do Rio de Janeiro. A partir de então se observou no Brasil a falência das ações de erradicação/controle do *Ae. aegypti* associada a co-circulação dos sorotipos 1 e 2, que resultou no registro dos primeiros casos de dengue hemorrágico graves e fatais caracterizando uma tendência de gravidade dos casos da doença (FIGUEIREDO *et al.*, 1990; ZAGNE *et al.*, 1994).

Nos anos seguintes outros Estados passaram a registrar epidemias de dengue com quadros graves (febre hemorrágica e síndrome do choque da dengue – como eram classificados os casos graves na época), com registros de óbitos. Em 1994, houve a dispersão dos vírus para outras regiões, passando a constituir um padrão de transmissão contínua da doença e intercalados por períodos epidêmicos em todo o território nacional (VASCONCELOS *et al.*, 1998), na Figura 1 estão marcadas as áreas de risco para transmissão de dengue no país.

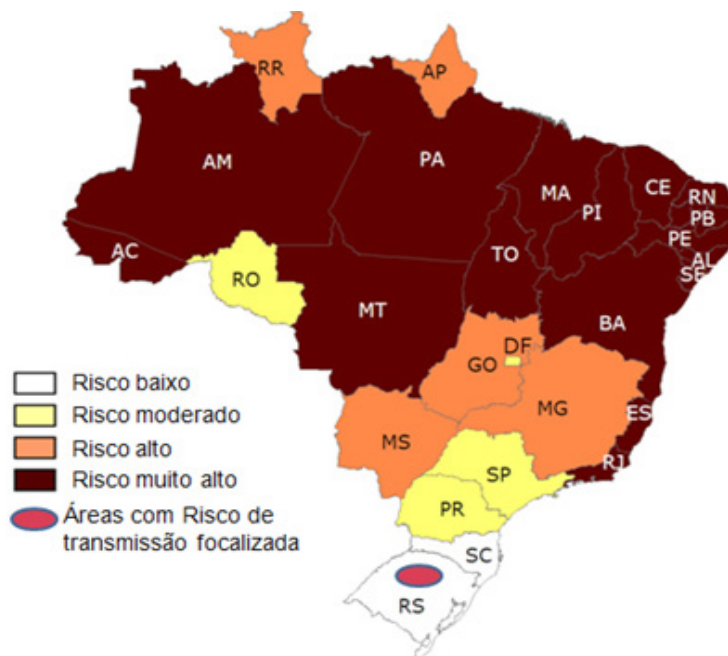


Figura 1. Áreas de risco para transmissão de dengue por Estados [34].

Fonte: Secretaria de Vigilância Epidemiológica.

O DENV-3 foi isolado no Rio de Janeiro, em dezembro de 2000, dando início a co-circulação dos três sorotipos virais. Em 2002 foi registrada uma epidemia, com

288.245 casos de dengue dos quais, 1.831 foram de febre hemorrágica (91 mortes) e incidência de 1.735/100.000. Em 2002, o Brasil foi responsável por cerca de 70% do total de casos das Américas (NOGUEIRA *et al.*, 2005; NOGUEIRA *et al.*, 2007).

Diferentemente do que ocorreu na Ásia e em Cuba, no Brasil as formas graves de FHD e SCD foram predominantes nos adultos jovens, principalmente a faixa etária entre 20 e 40 anos (DE SIMONE *et al.*, 2004).

Nos últimos dez anos, houve o agravamento da doença em todo o território nacional, em consequência da circulação dos vários sorotipos virais, da recrudescência do sorotipo DENV-2 em vários Estados e do aumento das formas graves nas crianças. Relatos recentes evidenciaram um aumento dos casos de dengue com complicações em crianças menores de 15 anos durante a epidemia ocorrida na região amazônica (BRASIL, 2016b). Desde 2007, Estados como Rondônia, Pernambuco, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás vem registrando um aumento da incidência dos casos de dengue com complicações (DCC), principalmente das manifestações neurológicas associadas ao episódio de dengue (DOMINGUES *et al.*, 2008; BRASIL, 2011).

Em 2008, foram notificados a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, mais de 800 mil casos suspeitos de dengue, 4.137 casos confirmados de FHD e 17.477 de dengue com complicação. Desses, 259 foram óbitos por FHD e 302 foram óbitos por DCC. A maioria dos casos de FHD esteve concentrada no Rio de Janeiro (64,2%), seguido do Ceará (10,2%), Rio Grande do Norte (6,4%) e Amazonas (5,7%). No Maranhão e no Piauí foi evidenciado um deslocamento de faixa etária devido ao aumento na proporção dos casos de FHD, em crianças menores de 15 anos. Essa tendência de deslocamento de faixa etária sugere uma mudança no padrão da doença no país, sendo muito semelhante aos países asiáticos, onde as formas graves de FHD e SCD são primariamente mais prevalentes nas crianças (BRASIL, 2018b).

Na série histórica dos casos notificados de dengue no Brasil nos últimos 24 anos (1986-2010), demonstrada na Figura 2, nota-se que a ocorrência das epidemias coincide com a introdução de um novo sorotipo viral: DENV-1 (1987), DENV-2 (1991) e DENV-3 (2001). De 1987-1989, observa-se um período de baixa endemicidade da doença, seguido do recrudescimento da doença em 1991, em decorrência da introdução do DENV-2. A maioria dos municípios registra a ocorrência de notificação de dengue durante todo o ano e ondas epidêmicas nos meses de janeiro a maio, coincidindo com os meses de maior índice pluviométrico no país e com a introdução de novos sorotipos virais (BRASIL, 2018a).

A partir de 1995, observou-se uma tendência crescente da incidência dos casos de dengue e o aumento concomitante das hospitalizações em decorrência do aumento das formas graves da doença, chegando a 1.004.392 casos e 94.887 hospitalizações em 2010, ano em que ocorreu uma das maiores epidemias da história brasileira. Foram registrados 673 óbitos, sendo 373 por DCC e 300 por FHD (PAHO, 2010; BRASIL, 2011).

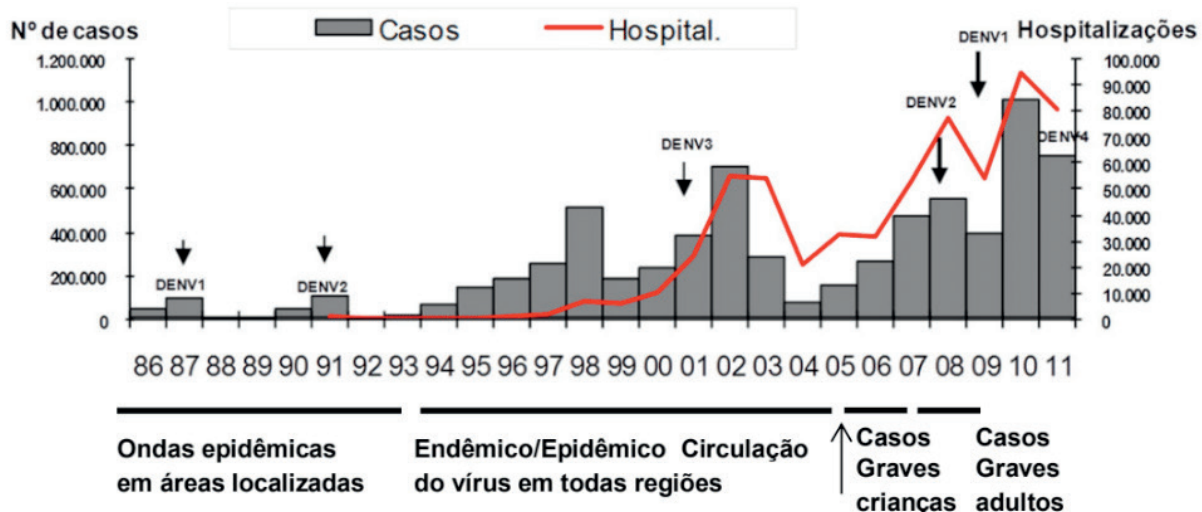


Figura 2. Casos de dengue e hospitalizações no Brasil no período de 1986 a 2010

Fonte: Ministério da Saúde (SINAN e SIH).

Em 2010, a incidência nacional de dengue foi de 530,3 casos/ 100.000 hab. Os Estados com maior incidência por 100.000 hab. foram: Acre (4.793,30), Mato Grosso do Sul (2.593,6) e Roraima (1.684,9). Nesta epidemia, ocorreu uma alteração no padrão espacial com relação às epidemias de 2002 e 2008, pois a região Centro-Oeste e parte da Região Sudeste concentraram grande parte do número de casos, como pode ser visualizado na Figura 3. Os Estados com maior número de casos registrados foram: Minas Gerais (21,2%), São Paulo (20,51%), Goiás (10,09%) e Mato Grosso do Sul (6,27%). O Estado do Rio de Janeiro que foi o epicentro das epidemias anteriores representou apenas 2,9% dos casos [9].

O ano de 2015 foi o ano mais epidêmico da dengue no País, superando o número de casos confirmados e o número de hospitalizações dos anos epidêmicos 2010 e 2013, e o sorotipo prevalente, dentre as amostras coletadas para isolamento viral (n= 382) nas regiões brasileiras foi DENV-1 (88%), DENV-4 (11,3%) e DENV-2 (1%). Entre 2013 e 2016, foram notificados cerca de 5 milhões de casos de dengue no Brasil, o total de casos neste período superou o total de casos registrados na década passada (BRASIL, 2017).

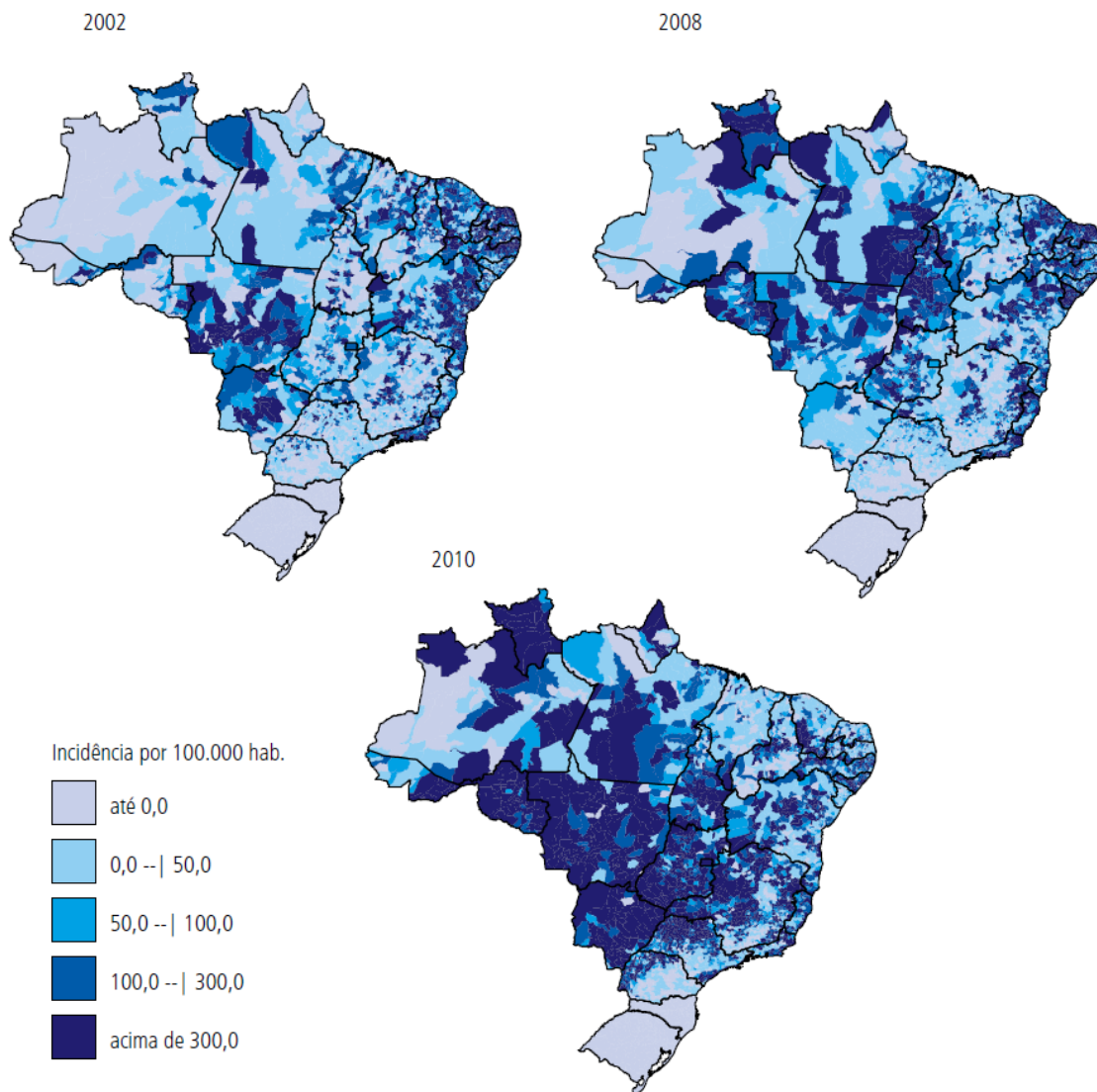


Figura 3. Incidência de dengue de acordo com o município de residência nos anos de 2002, 2008 e 2010.

Fonte: Secretaria de vigilância em Saúde/MS, 2011.

4 | PERFIL ETÁRIO DA DENGUE EM MATO GROSSO DO SUL

Estudos demonstram que os gastos públicos e privado somente com internações por dengue podem consumir até 2,5% do Produto Interno Bruto do município durante uma epidemia (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014). Dessa forma, a prevenção da doença por meio de vacinação associada ao controle vetorial é importante para reduzir o impacto econômico decorrente da dengue.

A primeira vacina contra a dengue, a CYD-TDV (Dengvaxia[®]), está atualmente licenciada em 20 Países sendo o Brasil um deles. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) autorizou a utilização em dezembro de 2015, entretanto, esta vacina está disponível apenas na rede privada, uma vez que o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI) recomendou a não introdução no calendário Nacional de Vacinação até que estudos adicionais sejam concluídos, incluindo estudos de custo-efetividade (BRASIL, 2016a).

Destaca-se que a Organização Mundial de Saúde (OMS) por meio do Strategic

Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), emitiu orientação para que somente pessoas soropositivas (exame IgG reagente) e que estejam entre a faixa etária de 9 a 45 anos sejam vacinados com a CYD-TDV (Dengvaxia®) (WHO, 2018). Tal recomendação deve-se ao fato da eficácia da vacina ser muito menor entre os pacientes soronegativos (38,8% IC 95%: -0,9 a 62%) do que entre os soropositivos (76% IC 95%: 63,9 a 84%), e também devido ao fato de que pessoas soronegativas previamente vacinadas, tiveram um aumento do risco se apresentarem casos graves de dengue ao adquirirem a dengue (WHO, 2018).

Assim, diante das limitações da vacina, até o momento a única autorizada no Brasil, bem como da escassez de recursos financeiros, verifica-se que haverá necessidade de priorização de faixa etária à ser priorizada nas campanhas públicas de vacinação.

Em Mato Grosso do Sul no período de 2007 a 2017 foram registrados no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) 11.303 casos de hospitalizações por dengue, dos quais, 69,4% (n= 7.844) ocorreu entre os adultos, com idade entre 15 a 59 anos, entre as crianças (menores de 15 anos) e os idosos (60 anos ou mais), não houve diferença estatisticamente significativa, sendo respectivamente 15,6% (n= 1.763), e 15% (n= 1.696) (BRASIL, 2017).

No gráfico 1, é apresentado o número de hospitalizações conforme faixa etária.

A razão casos notificados/hospitalizados vêm aumentando desde 2010, indicando menor necessidade de hospitalização em 2011 e 2012, havendo em 2015 e 2016 aumento das hospitalizações. As epidemias no estado vêm ocorrendo com periodicidade de 2 a 3 anos, geralmente coincidindo com a presença de novo sorotipo (gráfico 2).

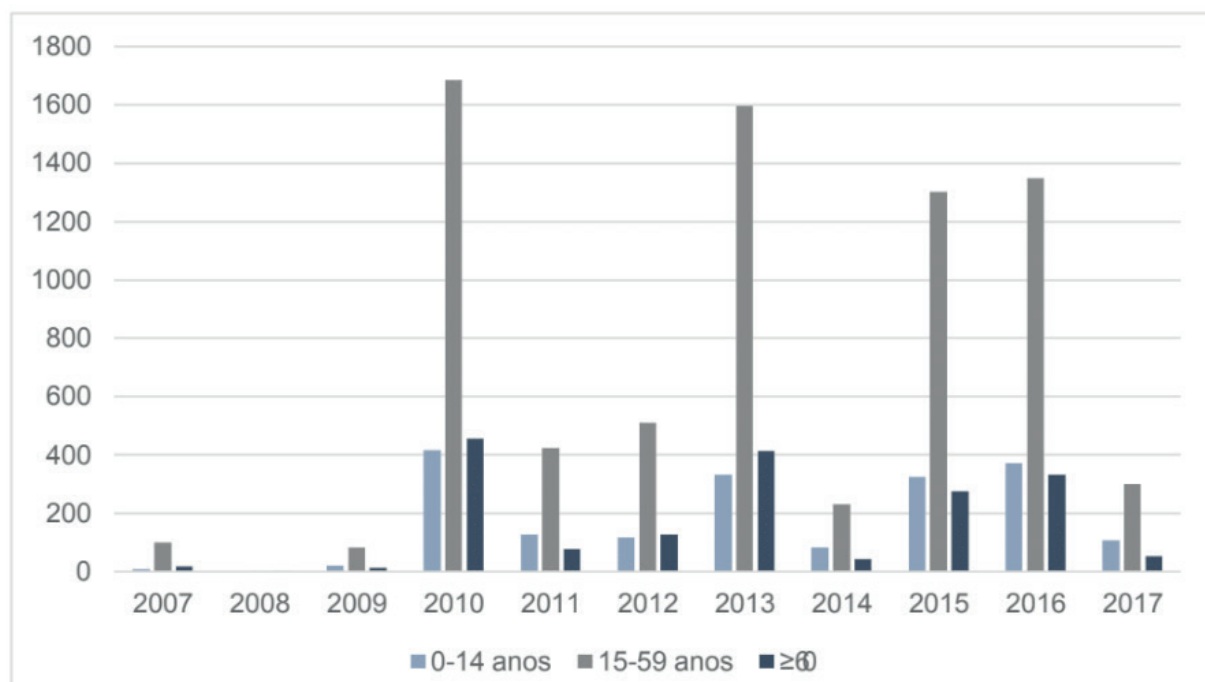


Gráfico 1 – Casos hospitalizados e dengue conforme faixa etária no período de 2007 a 2017 em Mato Grosso do Sul.

Fonte: SINAN – Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul. Gráfico elaborado pelo autor.

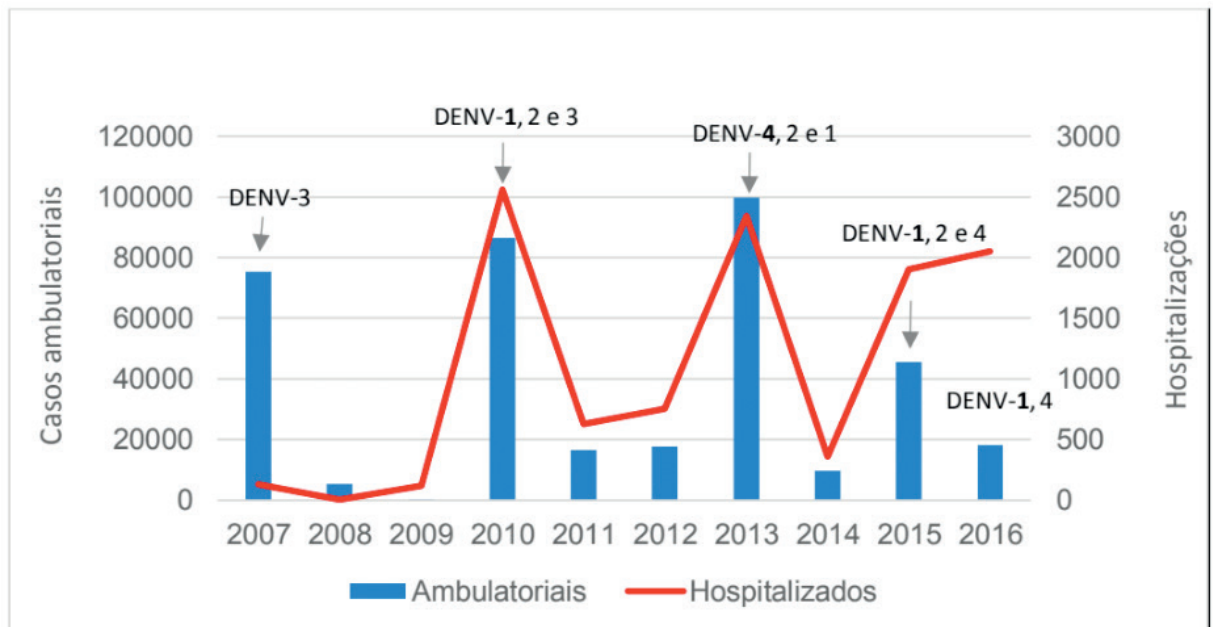


Gráfico 2 – Casos ambulatoriais e hospitalizados por dengue em Mato Grosso do Sul no período de 2007 a 2016.

Fonte: SINAN – Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso do Sul. Gráfico elaborado pelo autor.

Os dados apresentados, não deixam dúvida de que a dengue é mais prevalente entre a população adulta, o que, considerando ser a população economicamente ativa, constitui impacto econômico significativo.

5 | CUSTOS DA DENGUE POR FAIXA ETÁRIA

Apesar de apresentar epidemias frequentes, e dos estudos de custos serem importantes para viabilizar análises sobre custo-efetividade para a implantação de novas rotinas de prevenção, inclusive campanhas de vacinação no âmbito da saúde pública (BEATTY, BEUTELS *et al.*, 2011; BRASIL, 2016a; WHO, 2018), encontramos na literatura apenas um estudo publicado em 2014 que analisou os custos de dengue em Mato Grosso do Sul (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014).

No estudo realizado por Vieira Machado *et al.*, foram analisados os custos médicos diretos das hospitalizações por dengue em Mato Grosso do Sul durante a epidemia de 2010. Sendo quantificado que os valores médios das hospitalizações por dengue no setor público e privado estratificado por faixa etária foram: U\$ 697.9 (± 1362.6) entre os menores de 15 anos, U\$ 723.1 (± 1813) entre os adultos (15 a 59 anos) e, U\$ 740.1 (± 1814) entre os idosos (VIEIRA MACHADO, ESTEVAN *et al.*, 2014). Nesse estudo, também foi realizada comparação entre os custos das hospitalizações no setor público e no privado. Na tabela 1, são apresentadas as informações compiladas dos custos apresentados no estudo de Vieira Machado *et al.*:

Tipo de serviço	Custos por grupo etário*		
	< 15 anos	15 – 59 anos	≥ 60 anos
Público	714 (± 1469.8)	271.9 (± 534.7)	303.8 (±240)
Privado	606.9 (±449.4)	984.5 (±2203.9)	1130.4 (±2660.8)
Todos*	697.9 (±1362.6)	723.1 (±1813.1)	817.3 (±2131.1)

Tabela 1: Custos diretos das hospitalizações de pacientes com dengue na cidade de Dourados – MS em 2010 conforme faixa etária e sistema de saúde.

* Valores em dólar (US\$), câmbio DE 30/12/2010 utilizado no estudo (US\$ 1 = R\$ 1,695)

** Público e privado

Para fazer uma perspectiva do impacto econômico conforme grupo etário, utilizamos os valores médios das internações (todos – público e privado) apresentados na tabela 1 multiplicado pelo número de hospitalizações no período de 2007 a 2017. Os resultados apresentados no gráfico 3, mostram que apesar dos valores médios das internações serem menores entre os adultos (15 a 59 anos) o impacto econômico foi significativamente maior no grupo dos adultos devido ao maior número de casos que apresenta.

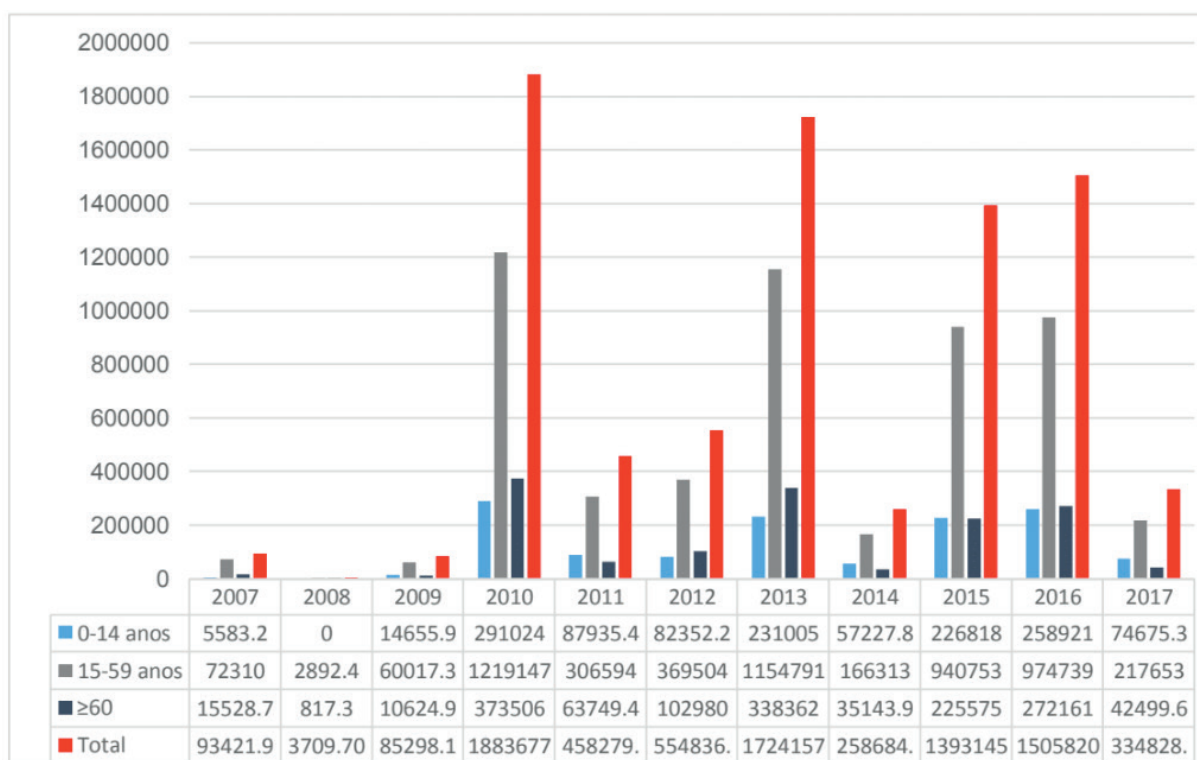


Gráfico 3 – Custos das hospitalizações por dengue conforme grupo etário de 2007 a 2017 em Mato Grosso do Sul.

Fonte: SINAN – número de hospitalizações, e os custos médios foram obtidos do estudo de Vieira Machado et al.

Gráfico elaborado pelo autor.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em MS a dengue tem maior prevalência entre os adultos (15 a 60 anos), e, considerando que a doença causa grande impacto econômico devido aos altos custos diretos e indiretos sobretudo em virtude da queda de produtividade decorrente do absenteísmo, e que esta é a faixa etária considerada economicamente ativa, as campanhas de vacinação poderiam ter como alvo inicial esse público, contudo, há necessidade de aprofundar os estudos sobre o tema, especialmente sobre soro prevalência, antes de determinar seguramente um grupo prioritário à ser imunizado nas campanhas nacionais com recursos advindos do Sistema Único de Saúde.

REFERÊNCIAS

BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. **Estudos Avançados**, v. 22, p. 53-72, 2008. ISSN 0103-4014. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300005&nrm=iso >.

BEATTY, M. E. *et al.* Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 3, p. 473-88, Mar 2011. ISSN 1476-1645 (Electronic) 0002-9637 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21363989 >.

BHATT, S. *et al.* The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-7, Apr 25 2013. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563266> >.

BRADY, O. J. *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 8, p. e1760, 2012. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22880140> >.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, p. 113-118, 2007. ISSN 1679-4974. Disponível em: < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006&nrm=iso >.

BRASIL. **DENGUE: Situação atual, desafios e estratégias para enfrentamento**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. Brasília: CONASS/Nota técnica n.05/2011: 12 p. 2011.

_____. **Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI)**. MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. D. V. E. S. Brasília-DF 2016a.

_____. **Dengue : diagnóstico e manejo clínico – Adulto e Criança**. 4. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b. 58 ISBN 978-85-334-2344-2. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf> >. Acesso em: 10/14/2018.

_____. **Resumo executivo Saúde Brasil 2015/2016 : uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti***. 1^a ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde, 2017. 52 ISBN 978-85-334-2503-3. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/publicacoes/resumo_saude_brasil_2015_2016 >. Acesso em: 06/06/2018.

_____. **Áreas de risco para transmissão de dengue no Brasil por Estados**. Brasília 2018a.

_____. Casos confirmados de FHD, segundo ano de confirmação. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990-1991, 1994-2017. Brasília, 2018b. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/10/Dengue-classica-ate-2016.pdf> >.

CEGOLON, L.; HEYMANN, W. C.; LANGE, J. H. Comment on: Definitive tests for dengue fever: when and which should I use? **Singapore Med J**, v. 59, n. 3, p. 165, Mar 2018. ISSN 0037-5675 (Print) 0037-5675 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29568854> >.

COLLINS, M. H. *et al.* Lack of Durable Cross-Neutralizing Antibodies Against Zika Virus from Dengue Virus Infection. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 5, p. 773-781, May 2017. ISSN 1080-6059 (Electronic) 1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418292> >.

CUNHA, R. V. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da infecção pelos vírus dengue em áreas endêmicas do Brasil**. 1997. (Doutorado). Medicina Tropical, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

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. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 98, n. 9, p. 553-62, Sep 2004. ISSN 0035-9203 (Print) 0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251405> >.

DENISE VALLE; DENISE NACIF PIMENTA; CUNHA, R. V. D. **Dengue: teorias e práticas**. Rio de Janeiro: Editora Fio Cruz, 2015. 458 ISBN 978-85-7541-456-9.

DOMINGUES, R. B. *et al.* Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. **J Neurol Sci**, v. 267, n. 1-2, p. 36-40, Apr 15 2008. ISSN 0022-510X (Print) 0022-510X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959198> >.

FIGUEIREDO, L. T.; CAVALCANTE, S. M.; SIMOES, M. C. Dengue serologic survey of schoolchildren in Rio de Janeiro, Brazil, in 1986 and 1987. **Bull Pan Am Health Organ**, v. 24, n. 2, p. 217-25, 1990. ISSN 0085-4638 (Print) 0085-4638 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2379025> >.

HOLMES, E. C.; BARTLEY, L. M.; GARNETT, G. P. The Emergence of Dengue: Past Present and Future. In: RICHARD, M. K. (Ed.). **Biomedical Research Reports**: Academic Press, v. Volume 1, 1998. p.301-325. ISBN 1874-5326.

HOLMES, E. C.; TWIDDY, S. S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. **Infect Genet Evol**, v. 3, n. 1, p. 19-28, May 2003. ISSN 1567-1348 (Print) 1567-1348 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12797969> >.

LEITE, P. L. E. **Impacto da Dengue no Brasil em período epidêmico e não epidêmico: Incidência, Mortalidade, Custo hospitalar e Disability Adjusted Life Years (DALY)**. 2015. 58 (Mestrado). Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília.

LOPEZ, A. D. *et al.* **Global Burden of Disease and Risk Factors**. 2011/01/21. Washington DC: Oxford University Press, 2006. 572 ISBN 0-8213-6262-3. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21250374 >. Acesso em: 2012/10/05.

LUZ, R. **Epidemia de dengue em Valença**. I Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia. NACIONAL, I. RIO DE JANEIRO: 115-124 p. 1889.

MARTELLI, C. M. *et al.* Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 9, p. e0004042, 2015. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402905> >.

MUSTAFA, M. S. *et al.* Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Med J Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70, Jan 2015. ISSN 0377-1237 (Print) 0377-1237 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609867> >.

NOGUEIRA, R. M.; DE ARAUJO, J. M.; SCHATZMAYR, H. G. Dengue viruses in Brazil, 1986-2006. **Rev Panam Salud Publica**, v. 22, n. 5, p. 358-63, Nov 2007. ISSN 1020-4989 (Print) 1020-4989 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198045> >.

NOGUEIRA, R. M. *et al.* Dengue virus type 3, Brazil, 2002. **Emerg Infect Dis**, v. 11, n. 9, p. 1376-81, Sep 2005. ISSN 1080-6040 (Print) 1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229765> >.

NOGUEIRA, R. M. R.; MIAGOSTOVICH, M. P.; SCHATZMAYR, H. G. Molecular epidemiology of dengue viruses in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 205-211, 2000. ISSN 0102-311X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000100021&nrm=iso >.

NORMILE, D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. **Science**, v. 342, n. 6157, p. 415, Oct 25 2013. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24159024> >.

OSANAI, C. H. R., A.P.TANG, A. T.; AMARAL, R. S.; PASSOS, A. D.; TAUIL, P. L. . **Surto de dengue em Boa Vista, Roraima: nota prévia.** . *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. São Paulo: n. 23. v. 1: 53-54 p. 1983.

PAHO. Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country). 2010. Disponível em: < http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2010_May_20.pdf >. Acesso em: 10/10/2012.

_____. **Dengue: guidelines for patient care in the Region of the Americas.** Washington, D.C: Pan American Health Organization, 2016. 136 ISBN ISBN 978-92-75-11890-0. Disponível em: < <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31207/9789275118900-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> >. Acesso em: 20/05/2018.

PAIM, J. *et al.* The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611600548> >.

PEDRO, A. O dengue em Nictheroy. **Brazil - Médico**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 13, p. 177, março, 1923 1923. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000168&pid=S0103-4014200800030000500035&lng=en >. Acesso em: 2009/08/10.

PHO. Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country). 2010. Disponível em: < http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2010_May_20.pdf >. Acesso em: 10/10/2012.

RIGAU-PÉREZ, J. G. *et al.* Dengue and dengue haemorrhagic fever. **The Lancet**, v. 352, n. 9132, p. 971-977, 1998. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673697124837> >.

SABIN, A. B. **The dengue groups of viruses and its family relationship.** *Bacteriological reviews*. 14 1950.

SHEPARD, D. S. *et al.* Economic impact of dengue illness in the Americas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 84, n. 2, p. 200-7, Feb 2011. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21292885 >.

SILVA, L. A.; DERMODY, T. S. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. **J Clin Invest**, v. 127, n. 3, p. 737-749, Mar 1 2017. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28248203> >.

SIQUEIRA, J. B. J. *et al.* Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Brazil, 1981–2002. **emerging infectious diseases**, v. 11, n. 1, p. 53, January, 2005 2005. Disponível em: < <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/1/03-1091.htm> >. Acesso em: 2012/05/06.

SUAYA, J. A. *et al.* Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. **Am J Trop Med Hyg**, v. 80, n. 5, p. 846-55, May 2009. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19407136 >.

TAUIL, P. L. **Urbanização e ecologia do dengue**. *Cadernos de saúde pública*. RIO DE JANEIRO. 17: 99-102 p. 2002.

TAYLOR-ROBINSON, A. **A Putative Fifth Serotype of Dengue - Potential Implications for Diagnosis, Therapy and Vaccine Design**. 2016.

TEIXEIRA, M. D. 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**, v. 21, p. 1307-1315, 2005. ISSN 0102-311X. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000500002&nrm=iso >.

TORRES, J. R.; CASTRO, J. The health and economic impact of dengue in Latin America. **Cad Saude Publica**, v. 23 Suppl 1, p. S23-31, 2007. ISSN 0102-311X (Print) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308714> >.

VASCONCELOS, P. F. C. *et al.* Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito sorológico-epidemiológico aleatório. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, p. 447-454, 1998. ISSN 0034-8910. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101998000500007&nrm=iso >.

VIEIRA MACHADO, A. A. *et al.* Direct costs of dengue hospitalization in Brazil: public and private health care systems and use of WHO guidelines. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 9, p. e3104, Sep 2014. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25188295> >.

WALDOCK, J. *et al.* The role of environmental variables on *Aedes albopictus* biology and chikungunya epidemiology. **Pathog Glob Health**, v. 107, n. 5, p. 224-41, Jul 2013. ISSN 2047-7732 (Electronic) 2047-7724 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916332> >.

WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 9, n. 4, p. 523-540, 2009. ISSN 1567-1348. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134809000367> >.

WHO. **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control**. Third edition. Geneva: Geneva: World Health Organization, 2009. 147 ISBN 978 92 4 1547871 Disponível em: < <http://www.who.int/rpc/guidelines/9789241547871/en/> >. Acesso em: 2011/05/08.

_____. Summary of the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, 17-18 April 2018. 2018. Disponível em: < http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/sage_meeting_summary_apr2018.pdf?ua=1 >. Acesso em: 15/05/2018.

WILDER-SMITH, A. Dengue in international travelers: quo vadis? **J Travel Med**, v. 20, n. 6, p. 341-3, Nov-Dec 2013. ISSN 1708-8305 (Electronic) 1195-1982 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211111> >.

nlm.nih.gov/pubmed/24165378 >.

WILDER-SMITH, A.; GUBLER, D. J. Geographic expansion of dengue: the impact of international travel. **Med Clin North Am**, v. 92, n. 6, p. 1377-90, x, Nov 2008. ISSN 0025-7125 (Print) 0025-7125 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061757> >.

ZAGNE, S. M. *et al.* Dengue haemorrhagic fever in the state of Rio de Janeiro, Brazil: a study of 56 confirmed cases. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 88, n. 6, p. 677-9, Nov-Dec 1994. ISSN 0035-9203 (Print) 0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7886768> >.

ZHANG, C. *et al.* Structure and age of genetic diversity of dengue virus type 2 in Thailand. **Journal of General Virology**, v. 87, n. 4, p. 873-883, April 1, 2006 2006. Disponível em: < <http://vir.sgmjournals.org/content/87/4/873.abstract> >.

DENGUE NO MUNICÍPIO DE VASSOURAS, RJ

Victor Fellipe Justiniano Barbosa

Universidade De Vassouras, Vassouras, Rj.

Sebastião Jorge Cunha Gonçalves

Universidade De Vassouras, Vassouras, Rj

Adriano Garcia Ferreira

Universidade De Vassouras, Vassouras, Rj

Marise Maleck

Universidade De Vassouras, Vassouras, Rj

Além disso, apontou os bairros: Centro, Grecco e Residência como os mais afetados, com um maior número de notificações de casos de suspeita de dengue. Este estudo possibilitará um controle mais eficaz desta arbovirose no município de Vassouras.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue, Vassouras, Arboviroses.

RESUMO: Por ano, cem milhões de habitantes de países tropicais se infectam com o vírus causador do dengue, e hoje objeto da maior campanha de saúde pública do Brasil. O objetivo deste estudo foi analisar e acompanhar a evolução no número de casos de dengue notificados no município de Vassouras, pertencente ao estado do Rio de Janeiro, RJ. O levantamento dos casos de dengue, foi realizado a partir dos boletins epidemiológicos colhidos no Centro de Vigilância em Saúde (CVS), da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Vassouras, RJ. Foram identificados os bairros mais acometidos com casos de suspeita de dengue e realizada uma análise comparativa dos dados colhidos no período de 2013 a 2015. O dados mostraram um padrão de alternância, entre aumento, baixa e novo aumento das notificações de dengue em sequência nos anos de 2013, 2014 e 2015, e indicaram que o outono foi a estação mais crítica da doença.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa causada por um arbovírus e transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* L. 1762 (Figura 1). O agente etiológico é constituído por quatro sorotipos, denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 e pertencentes à família Flaviviridae¹. Essa doença é comum em zonas tropicais ou subtropicais, que possuem um clima quente e úmido ^{2,3}, como o município de Vassouras, RJ (Figura 2).

A dinâmica sazonal do vetor da dengue está comumente associada às mudanças e flutuações climáticas, que incluem: aumento da temperatura, variações na pluviosidade e umidade relativa do ar, condições que favorecem maior número de criadouros disponíveis e conseqüentemente o desenvolvimento do vetor, que apresenta no seu desenvolvimento a fase aquática (ovo, larva e pupa) e a terrestre, que

corresponde a forma adulta³.

A dengue configura-se atualmente como a arbovirose mais prevalente no mundo, com cerca de 40% da população em risco ⁴. O número de casos da dengue clássica (DC) e da febre hemorrágica da dengue (FHD) vem aumentando anualmente. Estima-se 550 mil internações com 20 mil óbitos anuais em um total de aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas expostas⁵ e uma média de 80 a 100 milhões de casos novos notificados anualmente⁶.

No Brasil, a introdução da dengue com confirmação laboratorial data de meados de 1981 a 1982, na cidade de Boa Vista, Estado de Roraima, Amazônia brasileira, onde foram isolados os sorotipos DEN 1 e 4, e sendo registrada a primeira epidemia de dengue no Brasil, com aproximadamente 11 mil casos. Desde então o país passou por diversos surtos epidêmicos ^{3,7}. Atualmente, a dispersão do *Ae. aegypti* atinge as 27 Unidades Federadas, com mais de 3.587 municípios infestados pelo vetor da doença³.

A infecção pelo vírus do dengue resulta em um amplo espectro clínico patológico, variando de um quadro assintomático até quadros sintomatológicos de Febre do Dengue (FD) e quadros graves de Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) e Síndrome do Choque de Dengue (SCD), em que o paciente pode evoluir para instabilidade hemodinâmica, com manifestações hemorrágicas como petéquias, epistaxe, gengivorragia, sangramento gastrointestinal, hematúria e metrorragia, que geralmente cursam com hipotensão arterial, trombocitopenia e taquisfigmia ^{8,9,10,11}. Em quadros graves, essas manifestações podem provocar choque séptico e/ou hipovolêmico e resultar em óbito ^{12,9,10}. Indivíduos infectados com um sorotipo viral adquirem imunidade duradoura específica para o tipo viral infectante, mas não para os outros três tipos. Pessoas que moram em áreas endêmicas do dengue podem apresentar várias infecções por sorotipos diferentes no decorrer da vida. Observações epidemiológicas sugerem que infecções sucessivas por diferentes sorotipos aumentam o risco de desenvolver FHD. No entanto, existem outras hipóteses de gravidade de quadro clínico como o subtipo viral infectante ^{10,13}.

Dessa maneira, essa doença configura-se nas últimas décadas como uma importante causa de morbidade e mortalidade no Brasil¹³. Em termos de número de casos, representa a doença mais importante transmitida por vetor no Brasil e a segunda mais importante doença transmitida por vetor no mundo¹⁴, ficando abaixo apenas da malária.

Com o crescente número de casos de dengue, o mesmo tornou-se alvo de preocupação em todo o estado do Rio de Janeiro. Na cidade de Vassouras, mais precisamente, houve um aumento considerado nos casos notificados no primeiro semestre do ano de 2015 em comparação ao mesmo período de 2014. Isso configura-se como um problema para os moradores e preocupa as autoridades de saúde, em razão das possíveis dificuldades que por ventura teriam de ser enfrentadas em caso de uma epidemia produzida por esse vírus, especialmente para acompanhar e tratar os indivíduos acometidos com formas graves. Este fato justifica este estudo, e que

paralelamente é realizado, pela mesma equipe, com o levantamento populacional do mosquito no município, e com a conscientização da população local e das escolas participantes. Desta forma torna-se um monitoramento em rede, utilizando as notificações realizadas neste estudo comparadas com a presença do vetor. Com estes dados é possível estabelecer um programa de controle no município mais eficaz e direcionado aos locais mais infestados pela presença do vetor, e nunca esquecendo de levar a população as melhores formas de monitorar o mosquito e controlar a doença.

O presente estudo teve como objetivo catalogar as áreas endêmicas e acompanhar a progressão do número de casos de dengue no município de Vassouras, a fim de possibilitar o aprimoramento das medidas de controle do vetor e prevenção da doença, levando em consideração os bairros mais acometidos do município.



Figura 1: *Aedes aegypti*

Imagem: Cruz, I. L. S., 2014



Figura 2: Município de Vassouras/RJ.

Imagem: <http://www.panoramio.com/user/2391799/tags/Vassouras>

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A área de estudo, o município de Vassouras, RJ, possui 552 km² e uma população de 34.410 habitantes^{14,15}; localizado a 22° 24'14" S e 43°39' 45" O, com 434 m de altitude, clima mesotérmico úmido, associado à Floresta Temperada Úmida, com temperatura média anual de 16°C a 28°C.

Constitui-se uma cidade universitária e turística, por isso possui um grande fluxo populacional. Isso contribui para o aparecimento de novas doenças e para o ressurgimento das erradicadas. O levantamento de casos foi realizado a partir dos boletins epidemiológicos, colhidos no Centro de Vigilância em Saúde (CVS), da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Vassouras, RJ. Os dados foram analisados através do método Qui-quadrado. O período de monitoramento compreendeu de janeiro de 2013 a dezembro de 2015, com um período total de 3 anos. Os dados foram analisados de maneira comparativa entre os anos de estudo, averiguando a quantidade total notificada de casos de suspeita de dengue e de óbitos

(caso tenham ocorrido). Além disso, também foram analisados os bairros e o período do ano de maior prevalência da doença.

3 | RESULTADOS

De acordo com os dados obtidos, no ano de 2013, foram enviadas ao LACENN, Laboratório Central de Saúde Pública do Rio de Janeiro, Instituto Noel Nutels, instituição que possui como uma de suas principais competências realizar procedimentos laboratoriais de maior complexidade para complementação de diagnóstico, 50 amostras de sangue colhidas dos pacientes enquadrados como portadores de um quadro clínico suspeito de dengue. Destas 50 amostras, foram confirmados 29 casos de dengue. Enquanto que nos anos de 2014 e 2015 foram enviadas 21 e 63 amostras e confirmadas 11 e 34, respectivamente (Tabela 1).

<i>Tabela Cruzada</i>	<i>Enviadas</i>	<i>Confirmadas</i>	<i>Total</i>
2013	50	29	79
2014	21	11	32
2015	63	34	97
Total	134	74	208

Tabela 1. Tabela cruzada entre o número de amostras enviadas, confirmadas e o total.

Para análise estatística destes dados foram consideradas as seguintes hipóteses:

- Hipótese nula: não há relação entre o número de amostras enviadas ao LACENN e o número de amostras confirmadas entre os anos de 2013 e 2015.
- Hipótese alternativa: há relação entre o número de amostras enviadas ao LACENN e o número de amostras confirmadas entre os anos de 2013 e 2015.
- Índice de significância utilizado: 5%.

Diante disso, averiguou-se que a proporção das amostras enviadas nos três anos estudados e o número de confirmação diagnóstica eram semelhantes (Figura 1).

Proporção de confirmações diagnósticas



O método escolhido para fazer a análise estatística foi o método Qui-quadrado (Tabela 2). Observa-se Tabela 2, que o valor de p (0,96) é maior que o valor do índice de significância (0,05), logo, há indícios para aceitar a hipótese nula, ou seja, não há diferença significativa entre os dados enviados ao LACENN e os dados confirmados pelo LACENN entre os anos de 2013 e 2015.

Estatística X^2	0,076014431
Graus de Liberdade	2
P-Valor	0,962705994

Tabela 2. Método estatístico utilizado na análise da proporção entre o número de amostras enviadas e positivas para dengue.

Com relação aos bairros mais afetados com maior número de notificações de casos de suspeita de dengue, temos que, em números absolutos, no ano de 2013 o Centro foi a região que obteve o maior número de notificações, enquanto que no ano de 2014, o bairro mais afetado foi o Grecco e em 2015, foi o bairro denominado residência.

Foram consideradas as seguintes hipóteses:

- Hipótese nula: Não há diferença entre o número de notificações de casos de dengue por ano nos bairros.
- Há diferença entre o número de notificações de casos de dengue por ano nos bairros.
- índice de significância utilizado: 5%.

Ao analisar os bairros afetados com maior número de notificações de casos de suspeita de dengue em cada ano de estudo, verifica-se que há um predomínio do número de notificações na maioria dos bairros no ano de 2013, ano em que foram notificados um total de 1095 casos de suspeitas de dengue no município. Enquanto que em 2014, nota-se um número baixo de notificações, configurando-se como o ano em que houve um menor número de notificações de casos de suspeita de dengue no período abrangido pelo estudo (Tabela 3, Figura 2).

O método escolhido para fazer a análise estatística foi o método Qui-quadrado. Observou-se que o valor de p ($9,20384E-65$) é menor que o valor do índice de significância (0,05), logo, não há indícios para aceitar a hipótese nula, ou seja, há diferença significativa entre o número de notificações de casos de dengue por ano nos bairros (Figura 2, Tabela 3 e Tabela 4).

<i>Tabela Cruzada</i>	<i>RES</i>	<i>CEN</i>	<i>ST</i>	<i>AS</i>
2013	71	201	21	65
2014	4	4	0	5
2015	188	63	20	10
Total	263	268	41	80

<i>MA</i>	<i>CH</i>	<i>ALTO</i>	<i>CENT</i>	<i>GRE</i>	<i>CARV</i>	<i>BARAO</i>
200	1	16	14	60	62	47
3	0	0	2	24	2	3
61	17	15	8	56	62	21
264	18	31	24	140	126	71

<i>MAN</i>	<i>MASS</i>	<i>MATA</i>	<i>ANDRADE</i>	<i>BACIA</i>	<i>BARREIRO</i>	<i>MORR</i>
38	32	72	66	12	16	18
1	1	0	3	0	0	0
47	19	13	13	10	5	11
86	52	85	82	22	21	29

<i>PEDREIRA</i>	<i>PI</i>	<i>Total</i>
0	3	1015
0	0	52
1	10	650
1	13	1717

Tabela 3. Tabela Cruzada com o número de notificações de pacientes com casos de suspeita de dengue em cada bairro, nos anos de 2013 a 2015.

RES= RESIDÊNCIA
 CEN= CENTRO
 ST= SANTA TEREZINHA
 AS = SANTA AMÁLIA
 MA= MADRUGA
 CH= CONJUNTO HABITACIONAL
 ALTO= ALTO DO RIO BONITO
 CENT= CENTENÁRIO
 GRE= GRECCO
 CARV= CARVALHEIRA
 BARAO= BARÃO DE VASSOURAS
 MAN= MANCUSI
 MASS= MASSAMBARÁ
 MATA= MATADOURO
 ANDRADE= ANDRADE PINTO
 BACIA= BACIA DE PEDRA
 BARREIRO=BARREIRO
 MORR= MORRO DA VACA
 PEDREIRA= PEDREIRA
 PI=PINHEIROS

Gráfico da Tabela Cruzada

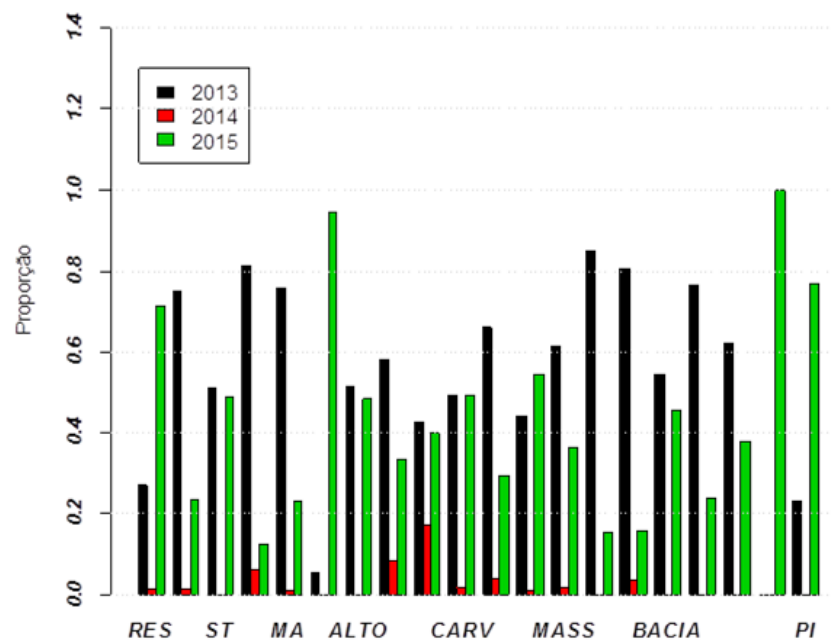


Figura 2. Gráfico da tabela cruzada, constando a proporção do número de casos notificados por bairro do município de Vassouras, RJ.

Teste Qui-Quadrado	
Estatística X^2	414,2898153
Graus de Liberdade	38
P-Valor	9,20384E-65

Tabela 4. Resultados dos testes estatísticos avaliando a proporção de número de casos notificados como suspeita de dengue em cada bairro nos anos de 2013 a 2015.

A análise comparativa do padrão de ocorrência dos casos permite perceber que os bairros: Centro, Residência, Santa Amália e Carvalheira, estiveram entre os 10 bairros mais afetados nos anos de 2013, 2014 e permaneceram entre os mais acometidos até 2015.

No estudo dos meses e períodos do ano com maior registro de notificações de casos de suspeita de dengue, temos que em termo de números absolutos, em 2014 o maior número de registros ocorreu nos meses de abril, maio e junho, enquanto que em 2015 foi em março abril e maio. Período que compreende a estação do outono. Para análises dos dados em cada mês, foi necessário desconsidera o mês de setembro, pois nele não se registrou nenhuma notificação em nenhum dos anos estudados (Tabela 6, Figura 3).

2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago
set	set	set	set	set	set	set	set	set	set
out	out	out	out	out	out	out	out	out	out
nov	nov	nov	nov	nov	nov	nov	nov	nov	nov
dez	dez	dez	dez	dez	dez	dez	dez	dez	dez
jan	jan	jan	jan	jan	jan	jan	jan	jan	jan
fev	fev	fev	fev	fev	fev	fev	fev	fev	fev
mar	mar	mar	mar	mar	mar	mar	mar	mar	mar
abr	abr	abr	abr	abr	abr	abr	abr	abr	abr
maio	maio	maio	maio	maio	maio	maio	maio	maio	maio
junho	junho	junho	junho	junho	junho	junho	junho	junho	junho
julho	julho	julho	julho	julho	julho	julho	julho	julho	julho
ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago	ago

out	nov	dez
1	4	2
0	1	8

Tabela 6. Notificações de casos de suspeita de dengue no município de Vassouras em cada mês, nos anos de 2014 e 2015.

Para o estudo foram consideradas as seguintes hipóteses:

- Hipótese nula: há diferença entre o número notificações ao longo dos meses do ano 2014 e 2015.
- Hipótese alternativa: há diferença entre o número notificações ao longo dos meses do ano 2014 e 2015.
- índice de significância utilizado: 5%.

O método escolhido para fazer a análise estatística foi o método Qui-quadrado. Observa-se Tabela 3, que o valor de p (1,04104E-65) é menor que o valor do índice de significância (0,05), logo, não há indícios para aceitar a hipótese nula, ou seja, há diferença significativa entre o número de notificações de casos de dengue por ano nos bairros. Pode-se observar que o ano de 2015 é caracterizado pelas maiores proporções de notificações em relação aos anos de 2014 (Tabela 7).

Notificações mensais de casos de suspeita de dengue

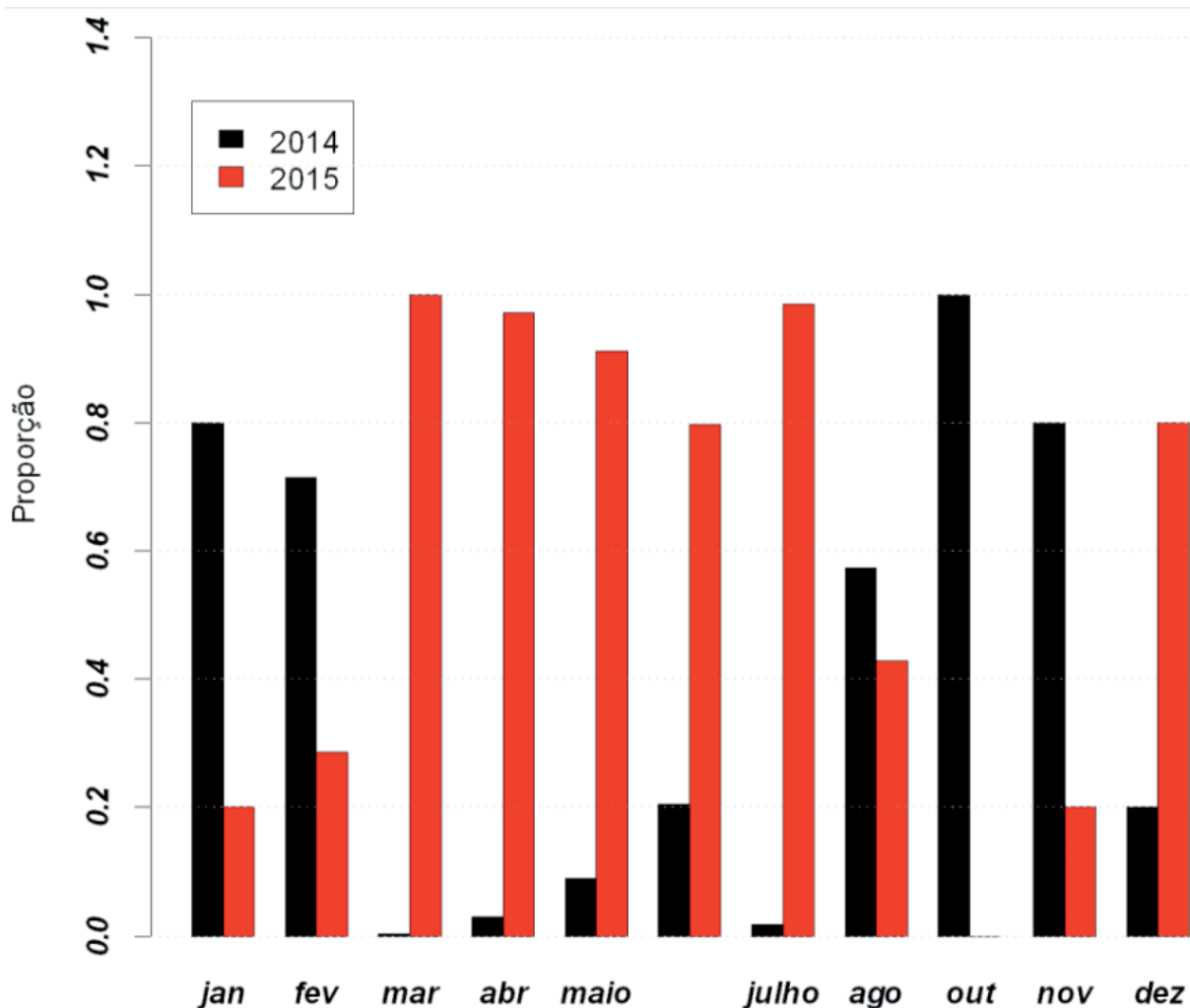


Figura 3. Proporção do número de notificações de casos de dengue por meses, nos anos de 2014 e 2015.

<i>Teste Qui-Quadrado</i>	
Estatística X ²	324,4506718
Graus de Liberdade	10
P-Valor	1,04104E-63

Tabela 7. Resultado da análise estatística da relação entre o número de notificações de casos de dengue em cada mês nos anos de 2014 e 2015.

De acordo com os dados colhidos frente ao CVS do Município de Vassouras, no ano de 2013 foram notificados 1175 casos de moradores com suspeita de dengue, o que representa 3,4% da população do município.

No ano de 2014 ocorreu um total de 68 casos notificados com destaque para o mês de maio, com maior número de casos notificados. Enquanto que em 2015, ocorreram 1114 notificações de casos com suspeita de dengue, porém, após atualização destes dados pelo SINAN com exclusão de casos notificados com duplicidade, este número

caiu para 773, estando o mês de abril com o maior número de notificações (Figuras 4 e 5). Ambos os meses (maio em 2014 e abril em 2015) pertencentes à estação do outono no hemisfério sul, que se inicia no dia 21 de março e termina no dia 20 de junho, dando início ao inverno. Levando em consideração o período de incubação da dengue no homem, que, segundo o Ministério da Saúde, varia de 4 a 10 dias, com média de 5 a 6 dias, pode-se afirmar que o período de maior contágio pelo vírus da dengue no município de Vassouras tem ocorrido na estação do outono.

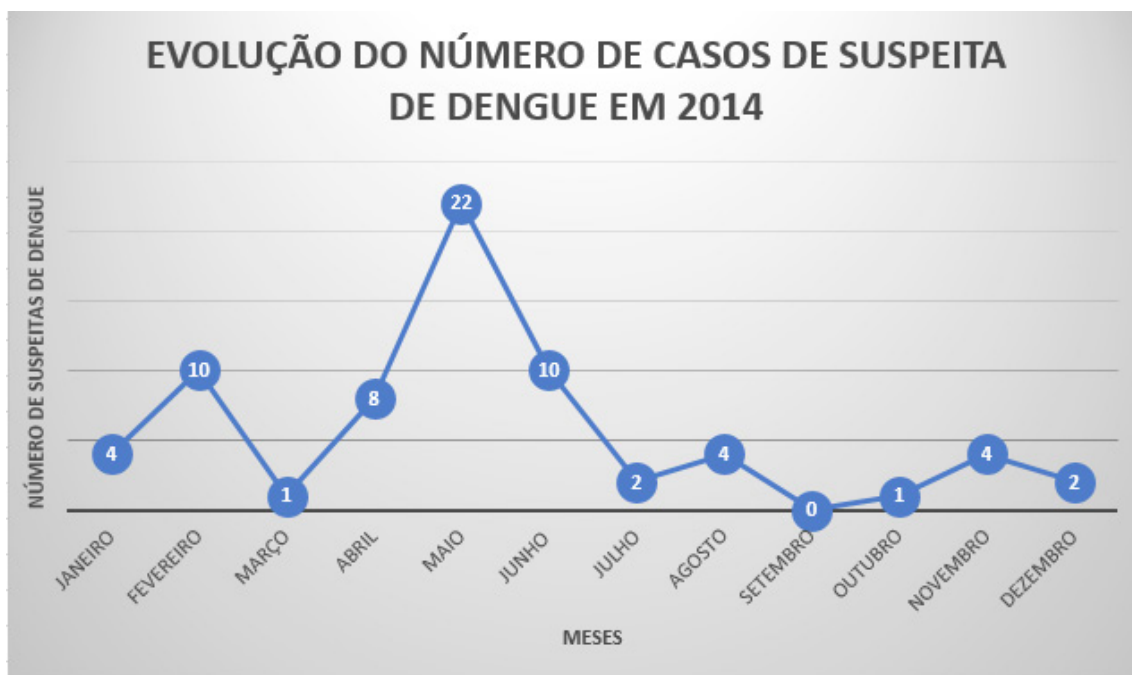


Figura 4: Decorrer dos casos registrados ao longo do ano de 2014.

Figura 5: Incidência de casos de suspeita de dengue por mês no ano de 2015.

4 | DISCUSSÃO

No ano de 2013 o município de Vassouras apresentou muitos casos de suspeita de dengue, chegando ao valor de 1175. Em comparação ao número de casos registrados em 2014, nota-se uma grande redução, sendo notificados apenas 68 casos, esse resultado corrobora com os dados da Secretaria de Vigilância em Saúde, que mostrou uma diminuição significativa no número de casos de dengue no estado do Rio de Janeiro no ano de 2014 em comparação com o ano de 2013¹⁶. Esse decréscimo pode ter tido influência das intensas campanhas de conscientização e alerta à população do município que foram iniciadas em 2013.

Com relação ao ano de 2015, nota-se uma elevação nos registros, quando comparado ao ano anterior. Esse crescimento ocorreu em muitos municípios localizados na região sudeste do Brasil, e pode ter sido agravado pela crise de falta de água que ocorreu no Estado de São Paulo e região no ano de 2015, pois, nessa condição,

foi propício o armazenamento de maneira inadequada de água, o que favorece a proliferação do mosquito vetor da dengue, *Ae. aegypti*¹⁷.

Observou-se que os anos de 2014 e 2015 seguiram uma tendência demonstrada no levantamento de dados correspondentes aos anos anteriores (de 2008 a 2013), tornando possível notar um padrão de alternância em que há um aumento nas notificações no ano posterior ao que ocorreu uma baixa nas notificações. Por exemplo, em 2012 ocorreram apenas 77 notificações enquanto que, no ano posterior, 2013, ocorreram 1175. Já em 2014 houve uma grande redução novamente (68 notificações) que foi seguida por outro aumento expressivo no ano seguinte, 2015 (773).

Além disso, foi possível perceber uma relação entre o período do ano em que se concentraram os casos notificados e as estações chuvosas, altas temperaturas, altitudes e ventos, ocorrendo predominantemente nos meses de março, abril e maio. Desde 1954-1958, epidemias no sudeste asiático, assim como no México, Brasil e Caribe, na década de 80 e 90, foram registradas em estações chuvosas¹⁸.

Por fim, é importante salientar possíveis variações nos resultados. A provável subnotificação de casos poderia acarretar modificações. Isso pode ocasionar erros na aferição das variáveis em estudo levando a uma distorção nas estimativas.

5 | CONCLUSÃO

Este estudo levantou os casos de dengue no município de Vassouras de 2013-2015, e mostrou que houve um padrão de alternância, aumento em um ano seguido de uma baixa no ano seguinte, e posteriormente novo aumento expressivo no ano posterior. Os números indicaram que o outono foi a estação mais crítica dos casos de dengue no município. Estes dados demonstraram a importância da universidade junto a secretaria de saúde, a fim de possibilitar um monitoramento mais efetivo e consequentemente o controle da dengue no município de Vassouras, RJ.

REFERÊNCIAS

Figueiredo LTM, Batista WC, Igarashi A. Detection and identification of dengue virus isolates from Brazil by a simplified reverse transcription - polymerase chain reaction (RT-PCR) method. Rev Inst Med trop [periódicos na Internet]. 1997 mar [acesso em 10 abr 2015];39(2):79-84. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646651997000200003&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651997000200003>.

Instituto Nacional de Meteorologia. Balanço hídrico climático da estação de Vassouras, RJ. Disponível em: <<http://www.inmet.gov.br/html/agro.php?Ink=H%EDdrico%20Clim%E1tico>>. Acesso em 15 Fev 2015.

Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. Rev bras Epidemiol [periódicos na Internet]. 2013 jun [acesso em 20 set 2016];16(2):240-56. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2013000200240&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200002>.

Silva-Voorham JM da, Tami A, Juliana AE, Rodenhuis-Zybert IA, Wilschut JC, Smit JM. Dengue: a growing risk to travellers to tropical and sub-tropical regions. [Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153: A778.

Ribeiro AF, Marques GRAM, Voltolini JC, Condino MLF. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. Rev Saúde Pública [periódicos na Internet]. 2006 ago [acesso em 20 set 2016];40(4):671-6. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000500017&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000500017>

Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Dengue: situação epidemiológica e a importância da assistência aos pacientes. Mar. 2008f. Disponível em: www.combateadengue.com.br/arquivos/sobre-dengue.pps. Acesso em 20 jul. 2008.

Osanaí CH, Travassos da Rosa AP, Tang AT, Amaral RS do, Passos AD, Tauil PL. Surto de dengue em Boa Vista, Roraima: nota prévia. Rev Inst Med Trop 1983;25(1):53-4.

Serufó JC et al. Dengue: uma nova abordagem. Rev Soc Bras Med Trop [periódicos na Internet]. 2000 out [acesso em 20 abr 2015];33(5):465-76. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822000000500008&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000500008>.

Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Departamento de vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 7ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 372 p. cap. 14, p. 93-95.

Marzochi KBF. Dengue: classificação clínica. Cad. Saúde Pública [periódicos na Internet]. 1991 set [acesso em 20 set 2016];7(3):409-15. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1991000300009&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X1991000300009>.

Lupi O, Carneiro CG, Coelho ICB. Manifestações mucocutâneas da dengue. An Bras Dermatol [periódicos na Internet]. 2007 ago [acesso em 20 set 2016];82(4):291-305. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000400002&lng=pt&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962007000400002>.

World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997. p.1-83.

Mendonça FA, Souza AVE, Dutra DA. Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. Soc. nat. [periódicos na Internet]. 2009 dez [acesso em 20 set 2016]; 21(3):257-69. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-45132009000300003&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1982-45132009000300003>.

Barreto ML, Teixeira MG. Dengue no Brasil: situação epidemiológica e contribuições para uma agenda de pesquisa. Estud Av [periódicos na Internet]. 2008 dez [acesso em 02 abr 2015];22(64):53-72. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300005&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300005>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Indicadores sociais municipais: uma análise dos resultados do universo do censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv54598.pdf>

Brasil, Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue até a semana epidemiológica (SE) 38 e febre chikungunya até a SE 39 de 2014. BI Epidem 2014;45:23.

World Health Organization. Chikungunya. Geneva: WHO; 2015.

Donalísio MR, Glasser CM. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. Rev bras epidemiol [periódicos na Internet]. 2002 dez [acesso em 10 set 2016];5(3):259-79. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2002000300005&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300005>.

COINFECÇÃO POR DENGUE E LEPTOSPIROSE EM PACIENTE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL

Tamiris Lopes Souza Nascimento
Thaynara Reipert Fagundes
Kerollen Nogueira Cavalcante
Maiara Cristina Ferreira Soares

A dengue é arbovirose mais prevalente no mundo. A leptospirose é endêmica mundialmente e torna-se epidêmica em períodos chuvosos. Todavia, esta coinfeção carece de achados na literatura. Relatamos caso de afecção concomitante em paciente da Amazônia Ocidental. D. L. G., feminino, 52 anos, procedente de Porto Velho - Rondônia, do lar, admitida no Centro de Medicina Tropical de Rondônia com 7 dias de febre não aferida, mialgia, dor abdominal difusa, cefaléia e oligúria. Negava sangramentos. Ao exame físico, regular estado geral, lúcida, orientada, afebril, anictérica, desidratada +/4+, exantema em face, tronco e membros. Pressão arterial 90x60 mmHg, saturação de O₂ 96%, tempo de enchimento capilar 4 segundos. Abdome doloroso à palpação e hepatomegalia palpável. Ausência de edema. À análise laboratorial, pesquisa de Plasmodium sp. negativa, glicemia 100 mg/dL, hematócrito (Ht) 39,10%, leucócitos 11.590 mm³, plaquetas 16.000 mm³, creatinina 2.1, uréia 79 mg/dL, K⁺3.99, AST 1.584 U/L, ALT 957 U/L, GGT 565, TAP 80% e IRN 1.16.

Ultrassonografia evidenciou hepatoesplenomegalia. Iniciou-se tratamento para leptospirose com Ceftriaxona 1g intravenoso a cada 12 horas e para a dengue, hidratação venosa com solução salina isotônica, seguida de reavaliação clínica e do Ht. Após 9 dias de internação, ELISA-IgM reagente para dengue e para leptospirose e Anti-HAV IgM, Anti HCV, HbsAg, Epstein Barr-IgM, CMV-IgM, Rubéola-IgM, Febre Maculosa-IgG e Anti-HIV negativos. Finalizados 14 dias da cefalosporina, houve evolução clínica favorável da paciente.

A coinfeção entre dengue e leptospirose exibe peculiaridades, destacando-se a justaposição das manifestações sintomáticas. A antibioticoterapia foi conduzida empiricamente pela possibilidade de desfecho desfavorável enquanto aguardava-se confirmação sorológica. Frente à suspeita de dengue grupo D, a intervenção foi imediata. Reiteramos a possibilidade de infecções concomitantes e da investigação diagnóstica dessas duas doenças endêmicas na região Amazônica diante de síndrome febril.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. **Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico**. 1ª ed. 2014. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leptospirosediagnostico-manejoclinico2.pdf>>. Acesso em: 26 de abr. de 2017, 07:35:00.

HOMEM V.S.F. et al. **Estudo epidemiológico da leptospirose bovina e humana na amazônia oriental brasileira**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 173-180, abr. 2001.

MEGUINS L.C. et al. **Leptospirosis and dengue co-infection**. Revista Pan-Amazônica de Saúde, Belém, PA, v. 1, n. 4, p. 97-99, 2010.

EFICIÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR FUNGOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE *Aedes aegypti* (LINNAEUS, 1762)

Cláudia Patrícia da Silva Tavares

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus - AM

Michael Rubem Miranda Tiago

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus – AM

Rosemary Aparecida Roque

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus – AM

Wanderli Pedro Tadei

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus - AM

RESUMO: O *Aedes aegypti* é o principal vetor da dengue, febre amarela, chikungunya e do Zika vírus. Os fungos do solo apresentam-se como uma potencial alternativa para o controle biológico do *A. aegypti*. O presente trabalho verificou a eficiência de caldos metabólicos produzidos a partir de fungos isolados do solo contra larvas de *A. aegypti*. As amostras de solo foram coletadas no Bosque da Ciência/INPA, e os fungos foram isolados utilizando como isca a quitina de camarão. Os caldos metabólicos foram produzidos em meio líquido e testados contra as larvas. Nos bioensaios realizados

todas as 33 amostras testadas apresentaram atividade no período de três dias, no entanto, 19 amostras foram eficientes contra as larvas nas primeiras 24 horas.

PALAVRAS-CHAVES: Dengue, fungo, controle.

ABSTRACT: *Aedes aegypti* is the main vector of dengue fever, yellow fever, chikungunya and Zika virus. Soil fungi present as a potential alternative for the biological control of *A. aegypti*. The present work verified the efficiency of metabolic broths produced from fungi isolated from the soil against *A. aegypti* larvae. The soil samples were collected in the Forest of Science / INPA, and the fungi were isolated using shrimp chitin as bait. The metabolic broths were produced in liquid medium and tested against the larvae. In the bioassays performed all 33 samples tested showed activity in the three day period, however, 19 samples were efficient against the larvae in the first 24 hours.

KEYWORDS: Dengue, fungi, control.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma patologia infecciosa que cresceu dramaticamente em todo o mundo nas últimas décadas (World Health Organization, 2015). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde,

2015), ocorreram 591.080 casos de dengue no ano de 2014. No Amazonas foram confirmados 6.472 casos de dengue neste mesmo ano (Ministério da Saúde, 2015).

O mosquito *Aedes aegypti* é de origem africana, encontrado principalmente em países de clima tropical e subtropical, e atualmente apresenta-se como o principal vetor da dengue, da febre amarela urbana, da chikungunya e do Zika vírus (Evans *et al.*, 2018). O agente causador da dengue é um vírus do gênero *Flavivirus* pertencente à família *Flaviviridae*, sendo conhecidos quatro sorotipos deste vírus no Brasil, o DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4 (Evans *et al.*, 2018).

O ciclo de vida do *A. aegypti* é composto por quatro estágios: ovo, larva, pupa e adulto (Martins, 2013). As fases jovens (ovo, larva e pupa) se desenvolvem em meio aquático, enquanto os adultos são alados e colonizam o ambiente terrestre (Rocha, 2014).

Os esforços para o controle da dengue concentram-se majoritariamente em diminuir o número de insetos na área urbana (Silva *et al.*, 2017). O controle físico visa eliminar os criadouros propícios à proliferação do *A. aegypti* (Martins, 2013); e o controle químico utiliza inseticidas contra o mosquito, porém é de alto custo, além de ser agressivo ao meio ambiente. Conseqüentemente o uso de inseticidas químicos vem diminuindo abrindo espaço para a utilização do controle biológico no combate ao *A. aegypti* (Silva *et al.*, 2017).

O controle biológico é uma alternativa vantajosa em relação ao controle químico, especialmente pelo menor impacto ao meio ambiente e os baixos custos para a produção (Santi, 2009). Alguns fungos do solo possuem o potencial de causar doenças em uma grande variedade de insetos em diferentes fases do desenvolvimento (Oliveira, 2013). Alguns dos principais fungos empregados em programas de controle biológico são oriundos do solo como *Metarhizium anisopliae* e *Beauveria bassiana* (Santi, 2009).

A atividade larvicida de *B. bassiana* e *M. anisopliae* em mosquitos já foi descrita em condições de laboratório. Durante o processo de parasitismo são produzidas enzimas hidrolíticas da família das quitinases que degradam a cutícula do inseto (Oliveira, 2011). As quitinases são enzimas que degradam a quitina uma proteína que é um componente comum na parede celular de fungos e encontra-se presente também no exoesqueleto de artrópodes.

Visando desenvolver uma ferramenta eficaz para o controle biológico do *A. aegypti* o objetivo do trabalho foi verificar a eficiência de caldos metabólicos produzidos a partir de linhagens de fungos isolados do solo, em larvas de *A. aegypti*.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Para o isolamento de fungos do solo foram realizadas coletas de solo em seis locais no Bosque da Ciência/INPA, localizado em Manaus, Amazonas. O solo foi

coletada a uma profundidade de 5 cm e armazenados em tubos Falcon de 50 mL com auxílio de uma espátula de madeira, os materiais utilizados na coleta foram previamente esterilizados (Figura 1). Após identificados o material coletado foi transportado para o laboratório de Malária e Dengue/INPA, onde foram realizados os experimentos.

Para o isolamento dos fungos foi utilizada a Técnica de Vanbreuseghem (Lacaz *et al.*, 2002). Aproximadamente 200g do solo coletado foi umedecido e colocado em placas de petri, e sobre o solo foram colocados como isca 20g de Quitina Himedia® autoclavado em água destilada. Após o crescimento das hifas o que ocorreu entorno de 30 a 37 dias, foi realizado o isolamento dos fungos em tubos de ensaio contendo BDA acrescido de Cloranfenicol 250g, para inibir o crescimento de bactérias (Figura 1).

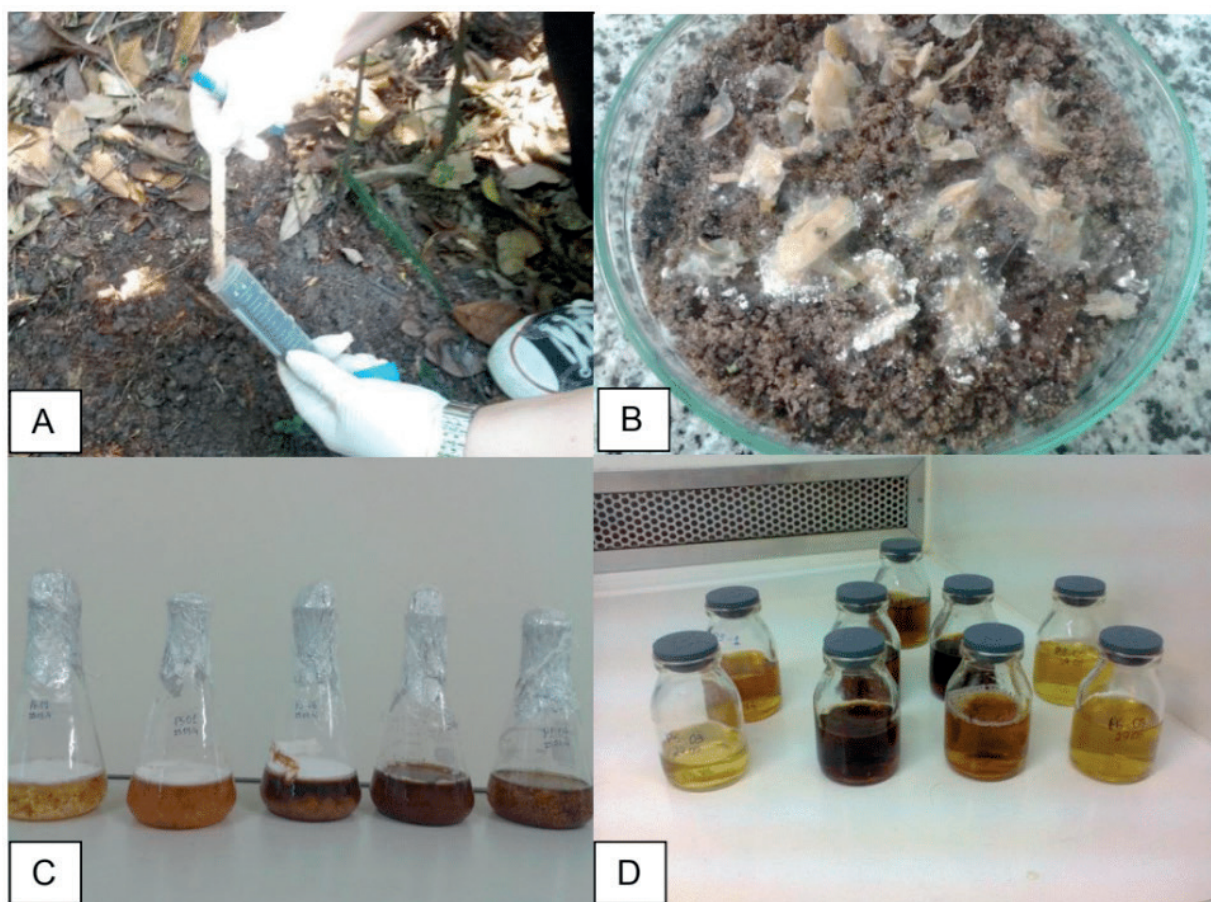


Figura 1. Coleta de solo (A); Isolamento de fungos filamentosos dos solos coletados (B); Caldos metabólicos produzidos (C); Filtrados dos caldos produzidos.

Para a produção dos caldos metabólicos, as colônias isoladas do solo foram inoculadas em placas de petri contendo BDA. Após o crescimento $\frac{1}{4}$ da colônia foi inoculado em Erlenmeyer contendo 150 mL de meio líquido que teve como composição: caldo nutrientes (13,0g); fosfato de potássio monobásico (5,0g); antibiótico (250mg); frutose (15,0g) e quitina (1,5g) em 1L de água destilada (Figura 1). Em seguida as amostras foram inseridas na incubadora com agitação orbital à 120 rpm durante 20 dias para a produção das enzimas degradadoras.

Após o período de produção dos caldos metabólicos foi realizada a filtragem

dos caldos produzidos com o filtro Millipore Millex GP Celulose com porosidade de 0,22 μm . Utilizando seringas estéreis o sobrenadante de cada amostra foi coletado e filtrado individualmente (Bücker *et al.*, 2013). Os filtrados foram conservados em frascos de vidro estéreis (Figura 1).

A montagem dos bioensaios foi realizada de acordo com o método descrito por (Dulmage *et al.*, 1990) considerando o grupo controle e o teste em triplicata por caldo metabólico produzido. Para isso foram colocados 3 mL do filtrado em copo plástico contendo 10 larvas de 2º e/ou 3º estádios mais o alimento, o grupo controle continha 10 larvas de 2º e/ou 3º estádios em 3 mL de água corrente e o alimento (Figura 2). As leituras foram realizadas com 24, 48 e 72 horas.



Figura 2. Bioensaios realizados com os caldos metabólicos produzidos a partir dos fungos isolados do solo do Bosque da Ciência, INPA, Manaus, AM.

As amostras fúngicas foram preservadas em água destilada pelo método de Castellani (Rodrigues *et al.*, 1992).

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

Ao todo foi possível isolar 60 colônias puras de fungos filamentosos, deste total de isolados 33 foram selecionadas para os testes e 27 permaneceram em estoque para futuros experimentos. Das 33 linhagens que foram isoladas e testadas nos bioensaios, todas apresentaram resultado positivo em larva de 2º e/ou 3º estádios de *Aedes aegypti*.

As amostras (P1-03 B; P6-03 A; P1-02 A; P3-04 A e P2-03 A) causaram a morte total das larvas em 48 horas, e as amostras (P3-05; P5-01; P5-03; P6-08; P3-01 A e P6-01 B) causaram a morte total das larvas em 72 horas (Tabela 1). As amostras P3-04 e P5-05 não atingiram total eficiência após as 72 horas havendo larvas que permaneceram vivas e emergiram (Tabela 1). As amostras com os melhores percentuais foram (P3-06; P3-05 B; P5-01 B; P2-04 B; P2-05 B; P5-03 B; P6-01 A; P6-02 A; P1-01 A; P1-04

B; P1-04 A; P3-01 B; P4-01 B; P5-04 B; P2-06 B; P4-03 B; P3-04 B; P2-04 A e P1-03 A), matando todas as larvas em 24 horas (Tabela 1).

Linhagens	Mortalidade de larvas nos bioensaios			Vivos Nº / (%)	Emergiram Nº / (%)
	24 h Nº / (%)	48 h Nº / (%)	72 h Nº / (%)		
P3-04	-	26 / (86,6%)	-	1 / (3,3%)	3 / (9,9%)
P3-05	-	-	30 / (100%)	-	-
P3-06	30 / (100%)	-	-	-	-
P3-10	-	-	23 / (76,6%)	-	7 / (23,3%)
P5-01	-	-	30 / (100%)	-	-
P5-03	-	-	30 / (100%)	-	-
P5-05	-	-	25 / (83,3%)	1 / (3,3%)	4 / (13,3%)
P6-08	-	-	30 / (100%)	-	-
P3-01 A	-	-	30 / (100%)	-	-
P3-05 B	-	30 / (100%)	-	-	-
P5-01 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P6-01 B	-	-	30 / (100%)	-	-
P6-03 A	-	30 / (100%)	-	-	-
P2-04 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P2-05 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P5-03 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P6-01 A	30 / (100%)	-	-	-	-
P6-02 A	30 / (100%)	-	-	-	-
P1-01 A	30 / (100%)	-	-	-	-
P1-02 A	-	30 / (100%)	-	-	-
P1-03 B	-	30 / (100%)	-	-	-
P1-04 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P3-01 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P4-01 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P5-04 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P1-04 A	30 / (100%)	-	-	-	-
P2-06 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P4-03 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P3-04 A	-	30 / (100%)	-	-	-
P3-04 B	30 / (100%)	-	-	-	-
P2-04 A	30 / (100%)	-	-	-	-
P2-03 A	-	30 / (100%)	-	-	-
P1-03 A	30 / (100%)	-	-	-	-

Tabela 1. Percentual de eficiência na mortalidade de larva de *A. aegypti*, no uso de caldos metabólicos de fungos filamentosos isolados do solo do Bosque da Ciência/INPA/Manaus-AM.

A ação de enzimas no entomoparasitismo por fungos não está completamente elucidada, estudos mais recentes afirmam que as várias classes de hidrolases secretadas durante a penetração da cutícula são fundamentais para a eficiência do processo, ocorrendo um sinergismo entre as enzimas para a invasão do hospedeiro.

No caso do *Metarhizium anisopliae* as proteases são produzidas primeiro para a degradação da cutícula e em seguida as quitinases, essa ação inicial das proteases é o que permite as quitinases penetrar na cutícula de determinados Artrópodes, comprovando que as duas enzimas agem em sinergismo para a degradação da cutícula (Palma, 2006). Resultados observados em um estudo com fungos do gênero *Aspergillus*, verificou a eficiência destes fungos contra larvas de *A. aegypti* causando a morte das larvas em 24 horas (Moraes *et al.*, 2001).

O gênero *Trichoderma* é um fungo natural do solo, muito utilizado no controle biológico de pragas por ser eficiente contra os insetos. De acordo com (Costa, 2014), o *Trichoderma*, produz enzimas do grupo das quitinases e/ou glucanases que são responsáveis pela supressão de diversos patógenos, quebrando a parede celular e rompendo as células. Um estudo realizado por (Tanzini, 2002), o fungo *Trichoderma* causou uma mortalidade de 78% em ninfas de percevejo-de-renda (*Leptopharsa heveae*).

4 | CONCLUSÃO

Os testes demonstraram que é possível a utilização de substâncias bioativas produzidas por fungos do solo amazônico para o controle biológico do *Aedes aegypti*. Quanto à composição do meio líquido há a necessidade de esclarecer quais substâncias estão envolvidas no processo de morte das larvas.

REFERÊNCIAS

- Bücker, A. ; Souza, H. Q. ; Tiago, M. R. M ; Rodrigues, I. B. ; Tadei, W. P. **Aplicação de fungos endofíticos no controle biológico de vetores da malária (*Anopheles* sp.) e dengue (*Aedes* sp.)** p. 175-194. In: Bermúdez, E. G. C. *et al.* **Entomologia na Amazônia brasileira**. v.2. Editora INPA, Manaus, 2013, 234p.
- Evans, H. C.; Elliot, S. M.; Barreto, R. W. **Entomopathogenic fungi and their potential for the management of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in the Americas**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018, 113 (3): 206-214p.
- Costa, L. B. **Efeito da radiação ultravioleta-B sobre *Trichoderma* spp. e *Clonostachys rosea*, agentes de biocontrole de fitopatógenos**. Lavras, 2014, 80p.
- Dulmage, H.T.; Yousten, A.A.; Singer, S.; Lacey, L.A. **Guidelines for production of *Bacillus thuringiensis* H-14 and *Bacillus sphaericus***. UNDP / World Bank / WHO, Steering Committee to Biological Control of Vectors. Genebra, Suíça, 1990, 59p.
- Lacaz, C.S.; Porto, E.; Martins, J.E.C.; Vaccari, E.M.H.; Melo, N.T. **Tratado de micologia médica**. 9.ed. Sarvier, São Paulo, 2002.
- Martins, L. M. A. 2013. **Alternativas para o controle biológico do agente transmissor da dengue- *Aedes aegypti* L.** Acervo da Iniciação Científica, 2013, 11p.

Ministério da Saúde. **Portal da Saúde**. Disponível em: (<http://portalsaude.saude.gov.br/images/>)

pdf/2014/novembro/04/Casos-de-dengue-registrados-em-2013-e-2014.pdf) Acesso em 13/01/2015.

Ministério da Saúde. **Biblioteca Virtual em Saúde**. Disponível em: (<http://bvsmms.saude.gov.br/casos-de-dengue-caem-80-no-primeiro-bimestre-de-2014/> Ms) Acesso em 20/01/2015.

Moraes, A. M. L.; Costa, G. L.; Barcellos, M. Z. C.; Oliveira, R. L.; Oliveira, P.C. **The entomopathogenic potential of *Aspergillus* spp. in mosquitoes vectors of tropical diseases**. J. Basic Microbiol, 2001, 41 (1), 45-49.

Oliveira, N. S. **Diversidade de quitinases em isolados do fungo entomopatogênico *Metarhizium anisopliae***. Resumo. Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.

Oliveira, F. R. **Prospecção de fungos para o controle de *Anticarsia gemmatalis* Hübner, 1818 (Lepidoptera: Noctuidae)**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, 2013, 69p.

Palma, L. P. **Análise do padrão da expressão dos genes *chiti1*, *chi2* e *chi3* que codificam quitinases no fungo entomopatogênico *Metarhizium anisopliae***. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular do Instituto de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2006, 84p.

Rocha, H. **Perfil de Suscetibilidade da População de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) da ilha de Santiago, Cabo Verde, a inseticidas**. Dissertação de mestrado, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2014, 74p.

Rodrigues, E. G.; Lírio, V. S.; Lacaz, C. D. S. **Preservação fungos interesse médico em água destilada**. Revista Inst. Med. Tropical, 1992, 159–165p.

Santi, L. **Relação patógeno-hospedeiro: análise bioquímica e proteômica da interação do fungo *Metarhizium anisopliae* e seus hospedeiros artrópodes**. Tese de doutorado. Porto Alegre, 2009, 140p.

Silva, L. E. I.; Paula, A. R.; Ribeiro, A.; Butt, T. M.; Silva, C. P.; Samuels, R. I. **A new method of deploying entomopathogenic fungi to control adult *Aedes aegypti* mosquitoes**. J. Appl. Entomol., 2017, 142: 59–66p.

Tanzini, M. R. **Controle do percevejo-de-renda-da-seringueira (*Leptopharsa heveae*) com fungos entomopatogênicos**. Tese de doutorado, Universidade de São Paulo. Piracicaba, São Paulo, 2002, 140p.

World Health Organization. **Dengue and severe dengue: Fact sheet N°117**. Disponível em: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>) Acesso em: 15/09/2015.

CONTROLE DE *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linneus, 1762) (Diptera: Culicidae) aclimatados em diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico utilizando *Bacillus thuringiensis israelenses*, *Saccharopolyspora spinosa* e piriproxyfen

Yanna de Castro Araújo

Bolsista Pibic CNPq/ INPA

Manaus – Amazonas

Rosemary Aparecida Roque

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -

Colaborador

Manaus – Amazonas

João Antônio Cyrino Zequi

Universidade Estadual de Londrina - Colaborador

Londrina – Paraná

Wanderli Pedro Tadei

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia –

Orientador CSAS/INPA

Manaus – Amazonas

RESUMO: As mudanças climáticas causadas pelo aquecimento global, a adaptação ao ambiente urbano e a seleção de resistentes proporcionaram o sucesso adaptativo de *Aedes aegypti*, o que resulta em grandes epidemias de várias arboviroses. O controle utilizando patógenos seletivos para o vetor é fundamental diante desse contexto. Este trabalho teve por objetivo avaliar o controle de *A. aegypti*, aclimatados em diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico, utilizando formulados contendo *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), *Saccharopolyspora spinosa* e Pyriproxyfen. Os bioensaios com larvas de terceiro instar

foram realizados em três salas em diferentes condições no microcosmos do Laboratório de Ecofisiologia e Evolução Molecular (LEEM) no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA. A partir da aclimação da sala 1 (controle), as demais salas foram acrescidas nas seguintes proporções de temperatura e quantidade de CO₂: sala 3 (2,5°C; 400 ppm) e sala 4 (4,5°C; 850 ppm). A sala 2 foi suprimida do experimento. As concentrações letais (CI₅₀ e CL₉₀) para *S. spinosa* foram menores quando comparadas aos demais produtos: [0,09 mg/L (IC=0,08-0,011) e 0,53 (IC=0,41-0,73)] respectivamente na sala 1. Nas salas 3 e 4 ocorreram mortalidades de 100% dos imaturos até a concentração de 0,5 mg/L em 24 horas e 0,3mg/L em 48 horas. Entretanto não diferiram estatisticamente de Bti ($p>0,05$) que apresentou o valor de [0,54 mg/L (IC=0,43-0,72); 1,26 mg/L (IC=0,91-2,12)] na sala 1 em 24 horas. Pyriproxyfen Sumilarv não apresentou diferenças estatísticas entre as três salas ($p = 0.2164$). A mortalidade de imaturos para os compostos bacterianos nos diferentes ambientes foi proporcional ao aumento de temperatura e CO₂. Ocorreram diferenças de mortalidade entre os compostos bacterianos e Sumilarv.

PALAVRAS CHAVE: IPCC, dengue, controle biológico.

ABSTRACT: Climatic changes caused by

global warming, adaptation to the urban environment and selection of resistant species have led to the adaptive success of *Aedes aegypti*, resulting in large epidemics of several arboviruses. Control using selective pathogens for the vector is fundamental in this context. The objective of this work was to evaluate the control of *A. aegypti*, acclimatized at different temperatures and carbon dioxide levels, using formulations containing *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), *Saccharopolyspora spinosa* and Pyriproxyfen. Bioassays with third instar larvae were carried out in three rooms under different conditions in the microcosm the Laboratory of Ecophysiology and Molecular Evolution (LEEM) at the National Institute of Amazonian Research (INPA). From the acclimatization of room 1 (control), there maining rooms were increased in the following proportions of temperature and quantity of CO₂: room 3 (2.5 °C, 400 ppm) and room 4 (4.5 ° C, 850 ppm). Room 2 was suppressed from the experiment. The lethal concentrations (CI₅₀ and CL₉₀) for *S. spinosa* were lower when compared to the other products: [0.09 mg / L (CI = 0.08-0.011) and 0.53 (CI = 0.41-0.73)] in room 1 respectively. In rooms 3 and 4, 100% of immatures died up to the concentration of 0.5 mg / L in 24 hours and 0.3 mg / L in 48 hours. However, they did not differ statistically from Bti (p> 0.05), which presented a value of [0.54 mg / L (CI = 0.43-0.72); 1.26 mg / L (CI = 0.91-2.12)] in room 1 in 24 hours. Pyriproxyfen Sumilarv did not present statistical differences between the three rooms (p = 0.2164). The mortality of immatures for bacterial compounds in the different environments was proportional to the increase of temperature and CO₂. There were differences in mortality between bacterial and Sumilarv compounds.

KEYWORDS: IPCC, dengue, biological control.

1 | INTRODUÇÃO

A Dengue é a infecção viral que representa um grave problema de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde estima que 2,5 bilhões de pessoas – 2/5 da população mundial estão sob risco de contrair dengue e que o número real de casos são subnotificados e são classificados erroneamente (OMS, 2018). Uma estimativa recente indica que ocorre, anualmente, cerca de 390 milhões de casos, dos quais 96 milhões são clinicamente manifestados. Desse total, cerca de 550 mil necessitam de hospitalização e pelo menos 20 mil morrem em consequência da doença (WHO, 2016).

A infecção é causada pelo vírus dengue, dos quais quatro sorotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) são conhecidos, podendo ocorrer circulação simultânea (Ministério da saúde, 2009). Além dos quatro sorotipos, registra-se na Ásia o DENV5, que somente foi verificado em primatas (OMS, 2014). O principal vetor é o mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), que também pode também transmitir a febre amarela urbana, Chikungunya e Zika vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A dengue está presente em quase todo o continente americano, com 2,1 milhões de casos. A Febre Chikungunya apresenta 1,5 milhões de casos no continente e o zika é um novo desafio para as nações, com casos reportados principalmente no Brasil e na Colômbia. No continente americano, 39 países registraram a ocorrência autóctone da doença. Recentemente o vírus está relacionado aos casos de microcefalia em neonatos, com 7.723 casos no Brasil (SE 21/2016 - 22 a 28/05/2016), sendo que a maioria deles está concentrada na região nordeste. No estado do Amazonas foram notificados 20 casos de microcefalia, sendo que 18 deles em Manaus, capital do estado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

No Brasil, a partir da década de 1980, iniciou-se um processo de intensa circulação da dengue, com epidemias que atingiram todas as regiões brasileiras, destacando-se 2015 com 1.621.797 casos notificados, e um dos maiores índices de mortalidade (854 óbitos) registrados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

A alta plasticidade genética de *Aedes aegypti* proporcionou o sucesso adaptativo em países de clima tropicais, onde as condições ambientais relacionadas à temperatura, precipitação, umidade relativa e a presença de diversos tipos de criadouros naturais e artificiais favoreceram o desenvolvimento e a proliferação do mesmo (MIYAZAKI et al 2009).

À medida que o **clima do planeta aquece**, ocorre uma alteração no metabolismo do inseto, ocasionando o aumento da proliferação quando exposto à temperatura elevada (WHO, 2014)

De acordo com o Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas (IPCC, 2007) a temperatura da Terra passará a ter um aumento médio de aproximadamente 2°C até 6,5°C, em 2099. No Brasil, a previsão de aumento é de 1°C até 2040 e até 6°C em 2100. Esta variação da temperatura poderá interferir no ciclo de vida dos insetos e aumentar a circulação viral.

Esses dados são verificados ao se analisar as estatísticas de 1955-2007, tempo que se estabeleceram aumentos de temperaturas e ações antrópicas, resultando em uma das maiores propagações virais do mundo. Registrou-se aumento de cerca de 30 (trinta) vezes, nos últimos 50 anos, e mais de 2 milhões de casos de dengue relatados anualmente no continente americano, sendo que mais de 1.600.000 ocorreram no Brasil no ano de 2015 (WHO, 2015).

Em consequência, as mudanças climáticas ocasionadas pelo aquecimento global e a dinâmica de adaptação dos mosquitos, há uma necessidade de se promover pesquisas que viabilizem o controle desse vetor. Os insetos sinantrópicos são favorecidos com o aumento da temperatura, em muitos aspectos de sua biologia.

Atualmente são avaliados diferentes métodos alternativos de controle, em substituição ao controle químico, que seleciona insetos resistentes. Destacam-se o controle ambiental, mecânico, genético e biológico (WERMELINGER; FERREIRA 2013).

O controle biológico, por sua vez, é definido como uma estratégia de controle

desses insetos por meio da utilização de parasitóides, predadores e patógenos (SIMONATO et al 2014). A utilização desses produtos, em comparação aos inseticidas químicos, representa um modo mais seletivo e seguro ao homem e ao meio ambiente (BUENO et al. 2012).

Neste experimento foi avaliada a mortalidade das larvas de *A. aegypti* submetidas a diferentes temperaturas e níveis de concentração de gás carbônico, em salas do microcosmos do Laboratório de Ecofisiologia e Evolução Molecular (LEEM), do Instituto de Pesquisa da Amazônia (INPA), utilizando *Bacillus thuringiensis israelenses* e *Saccharopolyspora spinosa*. Os princípios ativos dessas bactérias estão contidos nos formulados VectoBac® WG e o Natular™ DT, respectivamente.

Os usos destes produtos são importantes por serem desenvolvidos a partir de microrganismos entomopatogênicos, além de efetivos, apresentam elevada seletividade e baixa toxicidade para organismos não alvos (Torres 2014).

Além desses produtos, foi também avaliado o regulador de crescimento Pyriproxyfen Sumilarv. Este produto pertence ao grupo éter piridiloxipropílico, análogo do hormônio juvenil ou juvenóide, inibindo o desenvolvimento de características adultas do inseto, mantendo-o com aspecto imaturo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

2 | METODOLOGIA

Os ovos de *Aedes (Stegomyia) aegypti* foram obtidos através das de insetários com ovos oriundos da cidade de Manaus, AM mantidas nas três salas do microcosmo, no Laboratório de Ecofisiologia e Evolução Molecular (LEEM-INPA), e mergulhados em recipientes com água a fim de eclodirem, dando origem a larvas. Estas foram alimentadas com ração para felinos domésticos trituradas em partículas de 1mm. Proporções menores dos imaturos deram continuidade às gerações ao insetário permanente. Estes mosquitos foram colocados em gaiolas com disponibilidade de água açucarada a 12% como fonte de alimento e copos plásticos contendo papel filtro para a oviposição. A metodologia de manutenção dos insetários com utilização de hamsters para repasto sanguíneo foi aprovada pelo Comitê de Experimentação Animal (CEUA/INPA: 02/2014).

A partir da temperatura e concentração de dióxido de carbono do ambiente de Manaus (sala 1), as demais salas sofrem interferências de diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico. Elas são equipadas com aparelhos tecnológicos que garantem, respectivamente, as seguintes proporções: sala 2 – (2,5°C; 400 ppm) e sala 3 – (4,5°C; 850 ppm). As condições naturais externas aos microcosmos são coletadas em tempo real por sensores isolados na floresta. A umidade de todas as salas permanece constante em relação às condições ambientais.

Ao atingirem o 3º instar, 10 larvas foram coletadas a partir das seguintes gerações: sala 1 – (38º geração); sala 2 – (41º geração); sala 3 (51º geração) e condicionadas

em copos descartáveis contendo 100mL de água destilada e presença de diferentes concentrações dos produtos larvicidas. Na diluição dos produtos e montagem de bioensaios foi utilizado o protocolo de Lacey (1997) e WHO (1999, 2005), com adaptações.

Protocolo para diluição do produto VectoBac® WG – lote 237-445-PG – validade: 2016.

Foram pesados 50 mg (0,05g) do produto, diluídos em 10 mL de água destilada em ultrassônica por 20 minutos, obtendo-se assim a solução 1 (5000mg/L). Dessa concentração, foi retirado com a micropipeta 100µL (0,1mL) e acrescentado em 9,9mL de água destilada, adquirindo a concentração 2 de 50mg/L e levando a mesa ultrassônica por 10 minutos. Da solução obtida, retirou-se com a micropipeta, 1000µL (1mL) e acrescentaram 9 mL de água destilada, tendo a concentração 3 de 5mg/L. A partir dela são pipetados 2000µL; 1600µL; 1000µL; 600µL; 200 µL e 160 µL, para obter as concentrações, respectivamente, 0,1mg/L; 0,08mg/L; 0,05mg/L; 0,03mg/L; 0,01mg/L e 0,008mg/L, em seis copos, deixando o sétimo copo para o grupo controle.

Montagem de Bioensaio com VectoBac® WG

Em sete copos plásticos, individualmente identificados com etiquetas correspondentes a concentração e ao produto utilizado, foi colocado 100 mL de água destilada. Em cada copo foram colocadas de 10 larvas de *A. aegypti* de 3º instar. Os recipientes contendo as larvas foram colocados em local seco e arejados, sem interferência direta de correntes de ar provida de qualquer natureza, e seguro de quedas para que se mantenha a integridade das amostras a serem testadas. Com a micropipeta, retiraram-se da solução feita, diferentes quantidades a fim de se obter a concentração desejada.

Concentração mg/L	Volume µL
0,1	2000
0,08	1600
0,05	1000
0,03	600
0,01	200
0,008	160
Controle	----

Tabela 1. Concentrações do formulado VectoBac® WG utilizadas em bioensaios com larvas de terceiro instar de *Aedes aegypti* no Microcosmo (LEEM/INPA).

Protocolo para diluição do produto Natular™ DT (Lote: 1309190010). Data de fabricação: 24/10/2013. Validade: 2016

Foram pesados 50mg (0,05g) do produto, diluídos em água destilada e colocados

na mesa ultrassônica por cerca de 20 minutos, para a obtenção da solução 1 de 5000mg/L. Dessa concentração, foi retirado com a micropipeta 1000 μ L (1mL) e diluído em 9mL de água na mesa ultrassônica por 10 minutos para adquirir a solução 2 de 500mg/L. A partir dela, foram pipetados 2000 μ L, 1000 μ L, 600 μ L, 200 μ L, 100 μ L e 40 μ L para obter, respectivamente, as concentrações 1mg/L, 0,5mg/L, 0,3mg/L, 0,1mg/L, 0,05mg/L e 0,02mg/L, em seis copos, deixando o 7° copo para o grupo controle.

Montagem de Bioensaio com Natular™ DT

Em sete copos plásticos, individualmente identificados com etiquetas correspondentes a concentração e ao produto utilizado, coloca-se 100mL de água destilada em cada copo. Foram postas 10 larvas de *A. aegypti* de 3° instar. Os recipientes contendo as larvas estavam em local seco e arejado, sem interferência direta de correntes de ar provida de qualquer natureza, e seguro de quedas para que se mantenha a integridade das amostras a serem testadas. Com a micropipeta, retiram-se da solução feita, diferentes quantidades a fim de se obter a concentração desejada.

Concentração mg/L	Volume μ L
1	2000
0,5	1000
0,3	600
0,1	200
0,05	100
0,02	40
Controle	----

Tabela 2. Concentrações do formulado Natular™ DT utilizadas em bioensaios com larvas de terceiro instar de *Aedes aegypti* no Microcosmo (LEEM/INPA).

Protocolo para diluição do produto Pyriproxyfen Sumilarv (Lote: 4303F425; validade: 2017.)

Foram pesados 50mg (0,05g) do produto, diluídos em água destilada e colocados na mesa ultrassônica por cerca de 20 minutos, para a obtenção da solução 1 (5000mg/L). Dessa concentração, foi retirado com a micropipeta 1000 μ L (1mL) e diluído em 9mL de água na mesa ultrassônica por 10 minutos para adquirir a solução 2 (500mg/L). A partir dela, foram pipetados em cada copo 2000 μ L, 1600 μ L, 1000 μ L, 600 μ L, 400 μ L e 200 μ L para obter, respectivamente, as concentrações 10mg/L, 8mg/L, 5mg/L, 3mg/L, 2mg/L e 1mg/L, em seis copos, deixando o 7° copo para o grupo controle.

Montagem de Bioensaio com Pyriproxyfen Sumilarv

Em sete copos plásticos, individualmente identificados com etiquetas correspondentes a concentração e ao produto utilizado, colocou-se 100mL de água destilada em cada copo. Foram postas 10 larvas de *A. aegypti* de 3º instar. Os recipientes contendo as larvas estavam em local seco e arejado, sem interferência direta de correntes de ar provida de qualquer natureza, e seguro de quedas para que se mantenha a integridade das amostras a serem testadas. Com a micropipeta, retiram-se da solução feita, diferentes quantidades a fim de se obter a concentração desejada.

Concentração mg/L	Volume µL
10	2000
8	1600
5	1000
3	600
2	400
1	200
Controle	----

Tabela 3. Concentrações do formulado **Pyriproxyfen Sumilarv** utilizadas em bioensaios com larvas de terceiro instar de *Aedes aegypti* no Microcosmo (LEEM/INPA).

Esses são os padrões utilizados para montagem de bioensaio das larvas expostas nas três (1, 3 e 4) salas do microcosmos, havendo repetições de 3 (três) vezes, em dias alternados e gerações de larvas distintas para garantia dos resultados.

As avaliações ocorreram de forma acumulativa durante 24 e 48 horas após a exposição aos larvicidas. As pupas foram descartadas da análise estatística. A viabilidade dos formulados foi discutida de modo a garantir o uso da menor concentração de forma eficiente contra larvas de *A. aegypti*.

Nas análises dos dados foi utilizado o Probit (SPSS® 14.0 package for Windows® SPSS Inc. 2005 Headquarters, Chicago, Illinois, USA) para bioensaio de resposta binária seguindo o modelo $\pi = F(\alpha + \beta x_i)$, onde π significa a probabilidade da resposta; $x_i = \log \text{dose}$; α e β = parâmetros e; F = função de distribuição acumulada.

Por meio do Probit, determinou-se a concentração letal CL_{50} e CL_{90} e seus intervalos de confiança, para comparar a eficiência dos produtos em relação às situações de temperaturas e concentrações de CO_2 , onde as larvas foram expostas. A partir dos dados obtidos, foi realizada análise estatística por meio do teste ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, para comparação da mortalidade das larvas expostas a cada produto e as salas. O nível de confiança utilizado em todos os testes

foi 95% ($\alpha = 0,05$).

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a realização dos bioensaios, quantificação e cálculo da porcentagem de mortalidade das larvas (Tab. 4, Tab.5 e Tab.6), os dados foram analisados pelo programa Probit (SPSS® 14.0 package for Windows®), para cálculo das CL_{50} e CL_{90} para cada produto avaliado (Tab.7, Tab.8 e Tab.9).

A eficácia e persistência do larvicida Natular™ DT (Tab. 4) foi superior em relação aos outros dois produtos (Tab. 5 e 6), com mortalidade acima de 80% em 24 horas até a concentração de 0,5mg/L e de 100% em 48 horas até a concentração de 0,3 mg/L, nas salas 3 e 4, o que corresponde aos resultados obtidos de Argueta et al (2011), no qual avaliando o efeito larvicida do produto em condições de laboratório, com temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$, constatou que há mortalidade acima de 80% a 1mg/L em menos de 24 horas.

Concentrações avaliadas	SALA 1				SALA 3				SALA 4			
	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%
1	85	94,4	90	100	90	100	90	100	90	100	90	100
0,5	82	91,1	90	100	90	100	90	100	90	100	90	100
0,3	70	77,8	83	92,2	89	98,9	90	100	88	97,8	90	100
0,1	50	55,6	64	71,1	79	87,8	87	96,7	73	81,1	84	93,3
0,05	30	33,3	44	48,9	65	72,2	76	84,4	50	55,6	76	84,4
0,02	11	12,2	18	20	53	58,9	62	68,9	51	56,7	61	67,8
Controle	0	0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 4. Mortalidade das larvas de terceiro instar de *A. aegypti* expostas a diferentes concentrações do formulado **Natular™**, no período de 24 e 48 horas. N=90.

Esses dados são reforçados pelos estudos de Carlos, F. et al (2011) comparando a ação larvicida e a persistência entre *S. spinosa* e BTI (VectoBac® WG) em condições de campo, mostrou maior efetividade de Natular™ DT que apresentou 100% de mortalidade durante 13 semanas na concentração de 0,1 mg/L, enquanto que para BTI apenas apresentou este mesmo percentual de mortalidade, somente em uma semana quando a concentração de 13 $\mu\text{g/L}$ foi utilizada.

O produto VectoBac® WG (Tab. 5) apresentou eficiência com mortalidade acima de 70% na maior concentração avaliada (1mg/mL) nas primeiras 24 horas nas três salas e acima de 90% em 48 horas até a concentração de 0,5 mg/L, semelhante aos resultados encontrados por Lima et al (2005), no qual também testou a atividade em

larvas de terceiro instar de *A. aegypti* (cepa Rockefeller) em laboratório e verificou mortalidade de 95% na concentração de 20 mg/L em até 101 dias.

Concentrações avaliadas	SALA 1				SALA 3				SALA 4			
	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%
1	71	78,9	86	95,6	81	90,0	90	100	87	96,7	90	100
0,8	61	67,8	84	93,3	84	93,3	90	100	88	97,8	90	100
0,5	44	48,9	65	72,2	73	81,1	89	98,9	82	91,1	88	97,8
0,3	26	28,9	44	48,9	50	55,6	65	72,2	66	73,3	77	85,6
0,1	7	7,8	13	14,4	28	31,1	48	53,3	49	54,4	56	62,2
0,08	0	0	0	0	12	13,3	28	31,1	30	33,3	38	42,2
Controle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 5. Mortalidade das larvas de terceiro instar de *A. aegypti*, expostas diferentes concentrações do formulado **VectoBac® WG**, no período de 24 e 48 horas. N=90.

Estudos de Monnerat et al (2012) em condições simuladas de campo, relataram que o produto a base de BTI comparado a Pyriproxyfen Sumilarv mostraram níveis de mortalidades de 100% na concentração de 2 mg/L nos primeiros 10 dias para Vecto Bac® WG, com persistência residual de 20 dias e 100% de mortalidade na concentração de 1 mg/L de Pyriproxyfen Sumilarv após 60 dias.

Nos bioensaios realizados no presente estudo, verificou-se que Pyriproxyfen Sumilarv apresentou menor eficiência quando comparado aos demais biolarvicidas testados (Vecto Bac® WG e Natular™ DT), apresentando baixa efetividade nas concentrações avaliadas (Tab. 6).

Estudos semelhantes feitos por Ochipinti et al (2014) comprovam que as fases pupal e larval de quarto instar são as mais susceptíveis ao Pyriproxyfen com a média de 76,8% e 91,8% de mortalidade larval e emergência do adulto respectivamente nas doses de 0,04 e 0,05 ppm em 90 dias. Resende e Gama (2006) observaram que a mortalidade de pupas foi significativamente maior do que de larvas e de adultos nas concentrações e 0,01 ppm e 0,05 ppm.

Concentrações avaliadas	SALA 1				SALA 3				SALA 4			
	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%	24h (n)	%	48h (n)	%
10	14	15,6	20	22,2	28	31,1	37	41,1	39	43,3	49	54,4
8	7	7,8	8	8,9	12	13,3	18	20,0	20	22,2	29	32,2
5	1	1,1	1	1,1	2	2,2	6	6,7	4	4,4	6	6,7
3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1,1	2	2,2
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Controle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 6. Mortalidade das larvas de terceiro instar de *A. aegypti* expostas a diferentes concentrações do formulado Pyriproxyfen Sumilarv, no período de 24 e 48 horas. N=90.

Nos casos em que não foi possível calcular as concentrações letais 50 e 90%, os dados foram comparados pelo percentual de mortalidade. Os produtos Natular™ DT e VectoBac® WG mostraram maiores níveis de mortalidade com baixas concentrações de CL₅₀ e CL₉₀.

Embora o produto Natular™ DT apresente a menor CL₅₀ em 24 horas na temperatura ambiente (sala 1), ele não difere de VectoBac® WG nas salas 3 e 4 (p>0,05), o que demonstra que os mosquitos submetidos à temperatura ambiente (sala 1) são menos tolerantes aos dois formulados do que os outros expostos em temperaturas previstas pelo IPCC. Porém os dois produtos diferem estatisticamente do Pyriproxyfen Sumilarv (GL= 6; F = 13.2035; p=0.0071), que apresentou maiores valores de CL50.

Tempo de exposição		SALA 1	SALA 3	SALA 4
24h	CL ₅₀	0,09 mg/L (IC = 0,08-0,11)	% Mortalidade 0,5 mg/L=100% 0,02mg/L=58,9%	% Mortalidade 0,5mg/L=100% 0,02 mg/L=56,7%
	CL ₉₀	0,53 mg/L (IC=0,41-0,73)		
48h	CL ₅₀	0,09 mg/L (IC=0,08-0,11)	%Mortalidade 0,3 mg/L=100% 0,02 mg/L=68,9%	% Mortalidade 0,3mg/L=100% 0,02 mg/L=67,8%
	CL ₉₀	0,53 mg/L (IC=0,41-0,73)		

Tabela 7. Concentrações letais (CL₅₀ e CL₉₀) e seus respectivos limites de confiança para larvas de terceiro instar de *A. aegypti* expostas ao **Natular™ DT** em diferentes condições de temperatura e níveis de CO₂, no período de 24 e 48 horas.

O produto VectoBac® WG apresentou diferença estatística significativa entre as concentrações, sendo mais efetivo para larvas mantidas na sala 4 pelo teste de tukey (F =23.7028; GL= 6; p = 0.0021).

Tempo de exposição		SALA 1	SALA 3	SALA 4
24h	CL ₅₀	0,54 mg/L (IC=0,43-0,72)	0,21 mg/L (IC=0,19-0,24)	0,11 mg/L (IC=0,09-0,13)
	CL ₉₀	1,26mg/L (IC=0,91-2,12)	0,79 mg/L (IC=0,66-0,98)	0,47 mg/L (IC=0,39-0,59)
48h	CL ₅₀	0,35 mg/L (IC=0,27-0,47)	% Mortalidade 1 mg/L=90% 0,3 mg/L=55,6% 0,08 mg/L=13,3%	% Mortalidade 0,8 mg/L= 100%; 0,1 mg/L= 62,2%; 0,08 mg/L=42,2%
	CL ₉₀	0,67 mg/L (IC=0,50-1,12)		

Tabela 8. Concentrações letais (CL₅₀ e CL₉₀) e seus respectivos limites de confiança para larvas de terceiro instar de *A. aegypti* expostas ao **VectoBac®** WG em diferentes condições de temperatura e níveis de CO₂, no período de 24 e 48 horas.

O maior valor de CL₅₀ (16,60; IC = 13,13 – 31,05) foi calculado para Pyriproxyfen Sumilarv quando comparado com as CL₅₀ dos demais formulados avaliados. No entanto, diferença estatística significativa não foi observada entre as salas (F =1.9944; GL = 6; p = 0.2164).

Tempo de exposição		SALA 1	SALA 3	SALA 4
24h	CL ₅₀	16,60 mg/L (IC=13,13 - 31,05)	12,42mg/L (IC=10,97 – 15,95)	11,05mg/L (IC=9,96 – 13,20)
	CL ₉₀	31,81 mg/L (IC=20,59 – 10,69)	21,20 mg/L (IC=16,36 – 37,55)	20,03 mg/L (IC=15,86 – 31,55)
48h	CL ₅₀	14,02 mg/L (IC=11,78 - 22,83)	11,03 mg/L (IC=10,08 – 12,57)	9,67 mg/L (IC=8,92 – 10,81)
	CL ₉₀	24,35 mg/L (IC=17,18 - 68,31)	18,66 mg/L (IC=15,60 – 25,06)	17,17 mg/L (IC=14,38 – 23,14)

TABELA 9. Concentrações letais (CL₅₀ e CL₉₀) e seus respectivos limites de confiança para larvas de terceiro instar de *A. aegypti* expostas ao **Pyriproxyfen Sumilarv** em diferentes condições de temperatura e níveis de CO₂, no período de 24 e 48 horas.

4 | CONCLUSÃO

A mortalidade de imaturos, para os três compostos testados, nos diferentes ambientes das salas do microcosmos, mostraram maior sensibilidade de *Aedes aegypti* quanto ao aumento de temperatura e dióxido de carbono, conforme verificado pelos valores de CL₅₀ e CL₉₀ nas tabelas 7, 8 e 9. No entanto, para o Pyriproxyfen não foi observada diferença estatística significativa entre os três ambientes.

O produto Natular™ DT foi o mais eficiente, uma vez que, apresentou a menor CL₅₀, porém diferença estatística significativa não foi observada entre este composto e Vecto Bac® WG.

REFERÊNCIAS

- ARGUETA, A. L.; VALLE, J.; CARLOS, M. F. **Efect osovícida y larvícida Del spinosad em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)**. *Revista Colombiana de Entomología*, Bogotá, 37 (2): 269-272, 2011.
- BUENO, V. H. P.; LINS, J. C.; MOINO, A. J.; SILVEIRA, L. C. P. **Soja - Manejo Integrado de Insetos e outros Artrópodes-Praga**. Londrina: Embrapa, 2012.
- CARLOS, F. M.; BOND, J. G.; CASAS, M.; MUÑOZ, J.; OROZCO, A.; VALLE, J.; WILLIAMS, T. **Spinosad as an effective larvicide for control of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*, vectors of dengue in southern Mexico**. *Pest Management Science*, v.67, p. 114–121, 2011.
- INTERGOVERNMENTAL PANEL ON CLIMATE CHANGE, 2007. Projections of Future Changes in Climate. Disponível em: <www.ipcc.ch/publications_and_data/ar4/wg1/en/spmsspmpm-projections-of.html>. Acesso em: 02 mai. 2016.
- LACEY, L.A. **Laboratory bioassay of bacteria against aquatic insects with emphasis on larvae of mosquitoes and black flies**. In: Lacey, L.A. *Manual of Techniques in Insect Pathology*, London: Academic Press, 409: 79-90p. 1997.
- LIMA, J. B. P.; MELO, N. V.; VALLE, D. 2005. **Efeito residual de duas formulações de *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* sobre *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) em condições de laboratório e em simulado de campo, no Rio de Janeiro, Brasil**. *Instituto de Medicina tropical, São Paulo* 47(3):125-130, 2005.
- LIU-HELMERSON J.; Stenlund, H.; WILDER-SMITH, A.; ROCKLÖV. **Vectorial Capacity of *Aedes aegypti*: Effects of Temperature and Implications for Global**. *Dengue Epidemic Potential*. 9:3 p. 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Nacionais para a Prevenção e Controle das Epidemias de Dengue**. 1º ed. Brasília. 160p. 2009.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações técnicas para utilização do larvícida pyriproxyfen (0,5 G) no controle de *Aedes aegypti***. Brasília. 3p. 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015. **Dengue**. Disponível em: <www.portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/dengue>. Acesso em: 20 abr. 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico. Vol 47 nº20**. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2358-9450. 2016.
- MIYAZAKI, R. D.; RIBEIRO, A. L. M.; PIGNATTI, M. G.; CAMPELO, J. H. J.; PIGNATI, M. **Monitoramento do Mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae), por meio de ovitrampas no Campus da Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá, Estado de Mato Grosso**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42 (4):392-397, 2009.

MONNERAT, R.; DUMAS, V.; RAMOS, F.; PIMENTEL, L.; NUNES, A.; SUJII, E.; PRAÇA, L.; VILARINHOS, P. **Avaliação de diferentes larvicidas para o controle de *Aedes aegypti* (Linnaeus) (Diptera: Culicidae) em condições simuladas de campo.** *Sociedade Entomológica do Brasil vol.*, n 3, p. 1-4, 2012.

OCHIPINTI, G. M.; BERTI, J.; GUERRA, L. A.; SALAZAR, M.; ESCOBAR, C, Z.; GÓMEZ, J. A. **Efecto del regulador de crecimiento pyriproxyfen sobre *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) de La Pedrera, Maracay, estado Aragua, Venezuela.** *Boletín de Malariología y Salud Ambiental Vol.* 54 (2): 208-219, 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Sala de Situação - Infecção pelo vírus Zika. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1293&Itemid=880>. Acesso em: 12 jun. 2016.

RESENDE, M. C.; GAMA, R. A. **Persistência e eficácia do regulador de crescimento Pyriproxyfen em condições de laboratório para *Aedes aegypti*.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39 (1):72-75, 2006.

SIMONATO, J.; GRIGOLLI, J, F, J.; OLIVEIRA, H. N. Controle biológico de insetos-praga na soja. Tecnologia e produção: Soja 2013/2014. Maracaju, MS: Fundação MS, p. 178-193, 2014

SPSS INC. 2005. SPSS® for Windows®.Version 14.0 computerprogram.Chicago, SPSS Inc.

TORRES, M. M. C. **Avaliação do biolarvicida spinosad sobre a atratividade de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), viabilidade dos ovos e persistência em armadilhas de oviposição.** Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco. 71p. 2014.

WERMELINGER, E. D.; FERREIRA, A. P. **Métodos de controle de insetos vetores: um estudo das classificações.** *Revista Pan-Amaz Saúde*, 4(3):49-54, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Determination of the Toxicity of *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* and *B. sphaericus* products**, In: Who/Cds/Cpc/Whopes/99.2. *Guideline specifications for bacterial larvicides for public health use.* p.29–33, 1999.

World Health Organization, 2005. **Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides.** Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDS_WHOPES_GCDPP_2005.13.pdf>. p.03–36. Acesso em: 07 jun. 2016.

World Health Organization. **Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.** 1 ed. World Health Organization, Geneva. 148p. 2009.

World Health Organization. 2013. **Dengue.** Disponível em: <www.who.int/topics/dengue/en/>. Acesso em: 05 mai. 2016.

World Health Organization. **Mapping Global Vulnerability to Dengue using the Water Associated Disease Index.** United Nations University: Canada. 40p. 2014.

World Health Organization, 2015. **Dengue and severe dengue.** Disponível em: <www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Acesso em 12 jun. 2016.

World Health Organization. 2016. **Immunization, Vaccines and Biologicals.** Disponível em: <<http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/en/>>. Acesso em: 12 jun 2016.

(RE) ORGANIZAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO ENFRENTAMENTO DA TRÍPLICE EPIDEMIA DE DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA: DESATANDO NÓS E BUSCANDO CAMINHOS

Maricelia Maia de Lima

Universidade Estadual de Feira de Santana -
Bahia,
Secretaria Municipal de Saúde de Feira de
Santana - Bahia.

Erenilde Marques de Cerqueira

Universidade Estadual de Feira de Santana -
Bahia,

Melissa Barreto Falcão

Universidade Estadual de Feira de Santana -
Bahia,
Secretaria Municipal de Saúde de Feira de
Santana - Bahia.

Hélvia Maia de Lima Cerqueira

Universidade Estadual de Feira de Santana -
Bahia,
Secretaria Municipal de Saúde de Feira de
Santana - Bahia.

Rivaldo Venâncio da Cunha

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz - Manginhos,
Rio de Janeiro.

Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

Luiz Carlos Junior Alcântara

Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz - Manginhos,
Rio de Janeiro.

casos de Zika (ZIKV). Considerando que dengue já era endêmica, o que se observou foi um cenário de tríplice epidemia com circulação simultânea dos três arbovírus. Objetivo foi descrever as características epidemiológicas e ações de vigilância epidemiológica (VE) no enfrentamento da tríplice epidemia, Feira de Santana, 2014-2015. Foi elaborado o Plano de Contingência Emergencial priorizando: a (re) organização da rede de saúde; ações de Educação Permanente em Saúde (EPS), comunicação e mobilização social; integração dos serviços; análise da situação de saúde, ações de VE e prevenção e controle do vetor. A epidemia gerou superlotação dos serviços e sobrecarga de trabalho. A (re) organização dos serviços e (re) definição do fluxo de atendimento melhorou o acesso, a resolubilidade dos problemas e integração dos serviços. Diante da dificuldade de diagnóstico laboratorial e do pouco conhecimento dos profissionais sobre o manejo clínico dessas arboviroses, as capacitações em serviço e a implantação do Ambulatório de Infectologia de chikungunya crônica, foram fundamentais. A imprensa, mobilização social e elaboração de boletins epidemiológicos ajudaram na disseminação das informações. No período foram confirmados 2.149 casos de dengue, 3.588 de chikungunya e 858 de zika. Conclui-se que a (re) organização das ações melhorou o acesso e a assistência. As ações

RESUMO: Em setembro de 2014, o município de Feira de Santana confirmou a transmissão autóctone do vírus Chikungunya (CHIKV) na Bahia e março de 2015 registrou os primeiros

de EPS aliado às parcerias com a imprensa e as ações de mobilização social foram fundamentais para a prevenção e controle do vetor.

PALAVRAS-CHAVE: Vigilância Epidemiológica, dengue, chikungunya e zika.

ABSTRACT: In September 2014, the municipality of Feira de Santana confirmed the autochthonous transmission of the Chikungunya virus (CHIKV) in Bahia and March of 2015 registered the first cases of Zika (ZIKV). Considering that dengue was already endemic, what was observed was a scenario of triple epidemic with simultaneous circulation of the three arboviruses. Objective was to describe the epidemiological characteristics and actions of epidemiological surveillance in coping with the triple epidemic, Feira de Santana, 2014-2015. The Emergency Contingency Plan was developed prioritizing: (re) organization of the health network; actions of Permanent Education in Health (EPS), communication and social mobilization; integration of services; health situation analysis, surveillance actions and vector prevention and control. The epidemic has led to overcrowding of services and work overload. The (re) organization of services and (re) definition of the flow of care improved access, problem solving and service integration. Faced with the difficulty of laboratory diagnosis and the lack of knowledge of the professionals about the clinical management of these arboviruses, the in-service training and the implementation of the chronic chikungunya infectious disease outpatient clinic were fundamental. The press, social mobilization and the elaboration of epidemiological bulletins helped in the dissemination of information. In the period were confirmed 2,149 cases of dengue, 3,588 of chikungunya and 858 of zika. It was concluded that (re) organization of actions improved access and assistance. The actions of EPS together with the partnerships with the press and social mobilization actions were fundamental for the prevention and control of the vector.

KEYWORDS: Epidemiological Surveillance, dengue, chikungunya and zika.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Arbovírus Dengue, Chikungunya e Zika: Aspectos Epidemiológicos

Dengue, chikungunya e zika são doenças infecciosas reemergentes e emergentes, transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o *Aedes aegypti* o principal vetor. O *Aedes* tem sido responsável pela manutenção do ciclo endêmico/epidêmico da dengue em varias regiões do Brasil principalmente nos grandes centros urbanos e recentemente o responsável pela introdução e disseminação do vírus Chikungunya (CHIKV) e vírus Zika (ZIKV) no país inclusive em Feira de Santana, Bahia. Outros vetores como *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* também são considerados transmissores secundários (JUPP e MCINTOSH, 1990; DIALLO et al., 1999; POWERS e LOGUE, 2007).

Apesar da recente introdução do CHIKV E ZIKV no Brasil, a dengue ainda é

considerada a mais importante arbovirose que afeta o homem, pelo seu potencial de morbimortalidade no mundo, com um alto impacto social e elevado custo econômico. Estima-se que cerca de 50% da população mundial vive sob risco da infecção por dengue, em 128 países endêmicos (WHO, 2012).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorram anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de dengue no mundo, levando a 500 mil hospitalizações e mais de 20 mil óbitos (FERREIRA, 2012; WHO, 2012). Estudo recente aponta a ocorrência de 60 milhões de infecções sintomáticas, o que resulta em cerca de 10 mil mortes por ano. Mostra, ainda, um aumento dramático na incidência de dengue nas últimas duas décadas, entre os anos de 1990 e 2013 (STANAWAY et al., 2016).

O Brasil é responsável por 85% do número total de casos de dengue no continente americano, e desde a reintrodução do vírus, o que se observa é uma rápida dispersão da circulação viral, hiperendemicidade, circulação simultânea dos sorotipos virais e aumento de formas graves da dengue (MESSINA et al., 2014; PAHO, 2015; WHO, 2009).

Portanto, o aumento explosivo de casos observados nas últimas décadas, tem sido atribuído a fatores como o crescimento populacional, a aglomeração urbana, deficiências de infraestrutura na área de saneamento básico, mudanças climáticas e as condições ecológicas que favorecem a proliferação do vetor, (BRADY et al., 2012; FERREIRA, 2012; MESSINA et al., 2014) bem como, a pouca efetividade de resposta dos Programas Nacionais de Prevenção e Controle da Dengue instituído no Brasil a varias décadas.

O fenômeno da globalização aliado à urbanização do *aedes Aegypti* propiciou a emergência das novas arboviroses no Brasil. A chikungunya foi introduzida no país em 2014 no município de Feira de Santana na Bahia, cujo vírus isolado foi da linhagem africana e no Oiapoque no estado do Amapá na mesma ocasião, foi identificado o genótipo asiático (TEIXEIRA et al., 2015; FARIA et al., 2016). Quanto ao vírus zika os primeiros casos foram confirmados em 2015 na Bahia e no Rio Grande do Norte (CAMPOS et al., 2015; ZALUCA et al., 2015) no entanto, há evidencias de que o mesmo possa ter sido introduzido a partir de 2013 por viajantes infectados durante a Copa das Confederações (FARIA, et al., 2016).

O CHIKV foi isolado pela primeira vez em amostras de sangue obtidas durante epidemia de uma enfermidade sugestiva de dengue “dengue-like”, ocorrida entre 1952-1953 na Tanzânia, país localizado no sudeste da África (ROSS et al., 1956). O vírus pertence ao gênero *alfavírus* da família *Togaviridae*, e possui genoma RNA de cadeia simples e polaridade positiva (STRAUSS, 1994). É mantido na natureza por meio de dois ciclos, sendo um silvestre e outro urbano. No ambiente urbano, é mantido em um ciclo que envolve seres humanos e mosquitos *Ae. Aegypti* e *Ae. Albopictus* (JUPP; MCINTOSH, 1990; DIALLO, et al., 1999; POWERS; LOGUE, 2007).

A dificuldade para caminhar provocada pela intensidade do comprometimento das articulações serviu de inspiração para o nome dado à doença chikungunya, que

no dialeto Makonde, falado na região significava algo como “andar encurvado sobre o corpo” (ROBINSON, 1955; ROSS, 1956).

Nos próximos 50 anos que se seguiram ao seu isolamento, a circulação do CHIKV esteve restrita a África e a Ásia (POWERS; LOGUE, 2007). Um surto originado na costa do Quênia em 2004 espalhou-se pelas Ilhas Comoros, Réunion e muitas outras do Oceano Índico durante os dois anos seguintes. (SERGON et al., 2008; PIALOUX et al., 2007).

Em 2010, o vírus voltou a causar surtos em países como Índia, Indonésia, Myanmar, Tailândia, Ilhas Maldivas e também reapareceu na Ilha Réunion. No ano de 2010, casos importados foram identificados em Taiwan, França, Estados Unidos e Brasil, trazidos por viajantes advindos, respectivamente, da Indonésia, da Ilha Réunion, da Índia e do sudoeste asiático (ROUGERON et al., 2015).

Durante os surtos recentes, indivíduos virêmicos com CHIKV foram encontrados no Caribe (Martinica), nos Estados Unidos e na Guiana Francesa. Todos esses indivíduos estavam retornando de áreas com endemia ou epidemia da doença, Casos autóctones passaram a ser notados a partir de outubro de 2013, quando moradores da ilha de San Martin, sem histórico de viagens, foram diagnosticados com a doença (CASSADOU et al., 2014; STAPLES; FISCHER, 2014). Portanto, o fato de todas essas áreas terem mosquitos transmissores e hospedeiros suscetíveis contribuiu para aumentar o risco da transmissão endêmica do CHIKV nas Américas.

As taxas de ataque em comunidades afetadas em recentes epidemias variaram de 38% a 63% e, embora em níveis reduzidos, muitos casos destes países continuam sendo relatados. O CHIKV tem a capacidade de emergir, reemergir e propagar-se rapidamente em novas áreas, dessa forma, tornam-se necessário a implantação e o aprimoramento das ações de vigilância do vírus no Brasil (BRASIL, 2014).

Com relação ao vírus Zika a sua confirmação no Brasil foi inesperada, surgiu inicialmente após o relato de aumento de incidência de doença febril exantemática até então de causa desconhecida nos estados da região Nordeste do país. O primeiro estado a confirmar foi a Bahia em 29 de abril de 2015 a partir da análise de amostras de sangue de pacientes com quadro exantemático a esclarecer e residentes no município de Camaçari (CAMPOS et al., 2015). Posteriormente em 09 de maio de 2015 o vírus foi isolado no Rio Grande do Norte, onde foi identificado o genótipo Asiático (ZANLUCA et al., 2015).

O ZIKV é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* (GUBLER et al., 2017) identificado pela primeira vez em 1947 na Floresta Zika em Uganda (DICK et al., 1952) durante um programa de monitorização da febre amarela selvagem.

A partir de 1960, casos humanos esporádicos foram relatados na Ásia e África (HAYES, 2009) sendo que o primeiro surto de ZIKV fora dessas regiões ocorreu em 2007, na Ilha Yap na Micronésia ao sudoeste do Oceano Pacífico (DUFFY, 2009). Outro grande surto foi registrado na Polinésia Francesa entre outubro de 2013 a março de 2014 (CAO-LORMEAU et al., 2014; MUSSO et al., 2014).

O vírus é transmitido ao homem através da picada de um mosquito do gênero *Aedes*, entretanto, transmissões através de transfusão sanguínea (MUSSO et al., 2014), sexual (FOY et al., 2011) e perinatal (BESNARD et al., 2014) já foram reportadas. Desta forma, as múltiplas formas de transmissão do ZIKV, podem justificar a rapidez da disseminação da doença, superando o poder de propagação de outros arbovírus como dengue e chikungunya.

Estima-se que mais de 1 milhão de brasileiros tenham sido infectados pelo ZIKV em 2015 (SANTOS et al., 2016), refletindo a capacidade do vírus de causar surtos em larga escala onde o vetor está presente.

Em outubro de 2015, ao perceber o aumento de casos de microcefalia em recém-nascidos de mães que relataram a ocorrência de um quadro exantemático durante os primeiros meses da gestação, o estado de Pernambuco alertou o Ministério da Saúde (MS), sobre o aumento de neonatos com microcefalia no estado. A partir desse momento o MS declarou estado de Emergência Sanitária Nacional e iniciou uma investigação, a fim de verificar a hipótese de que a infecção pelo ZIKV poderia ser a causa desse surto.

No decorrer das investigações outras evidências foram reforçando essa hipótese até que foi confirmada a relação causal entre a infecção pelo ZIKV em gestantes e a ocorrência de microcefalia em fetos. (OLIVEIRA et al., 2016).

O cenário epidemiológico de cocirculação dessas arbovírus em espaços interurbanos no Brasil, fenômeno nunca registrado anteriormente no mundo ocidental, tem se constituído um dos maiores desafios a ser enfrentado pela comunidade científica mundial e pela Saúde Pública no século XXI.

1.2 Aspectos Clínicos e Ações de Vigilância para Prevenção e Controle da Dengue, Chikungunya e Zika

A semelhança clínica entre dengue, chikungunya e zika, sobretudo na fase aguda constitui um dos maiores problemas no acompanhamento dos casos. A cocirculação, a possibilidade de coinfeção, bem como a dificuldade de acesso aos testes laboratoriais, são fatores que podem dificultar o diagnóstico diferencial. Portanto, a análise comparativa sobre as manifestações clínicas (**Quadro 1**) envolvendo essas arboviroses são importantes para a diferenciação dos casos.

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

Quadro 1 – Diagnóstico diferencial Dengue x Zika x Chikungunya

Fonte: BRITO; CORDEIRO, 2016

* Pode haver risco de morte nos casos neurológicos como a SGB decorrente de Zika ou para crianças com malformações congênicas graves.

Com relação a dengue a maior parte das infecções são assintomáticas, no entanto, na presença de sintomas a doença se caracteriza como uma infecção febril aguda, sistêmica que pode variar desde formas oligossintomáticas até formas graves e óbitos. Os sintomas têm início de forma abrupta e o curso da doença pode ser dividido em três fases.

A fase febril, dura de dois a sete dias, a febre é geralmente alta e pode estar associada à cefaleia, dor retroorbitaria, mialgias e artralgias, exantema máculopapular, náuseas, vômitos, diarreia entre outros (BRASIL, 2015). Portanto, a semelhança clínica da dengue com as outras arboviroses como chikungunya e zika principalmente na fase aguda, e em condições de circulação simultânea pode dificultar o diagnóstico dessas doenças.

A fase crítica é caracterizada pela defervescência da febre e pelo aparecimento dos sinais de alarme (dor abdominal intensa, vômitos persistentes, hipotensão postural, hepatomegalia, sangramentos, queda abrupta de plaquetas e desconforto respiratório entre outros). Esses sinais e sintomas ocorrem em consequência do aumento da

permeabilidade vascular, podendo evoluir para a dengue grave.

Portanto, as ações de vigilância epidemiológica como notificação e investigação epidemiológica, entomológica e laboratorial aliada ao manejo clínico adequado, podem contribuir para minimizar os riscos de morbimortalidade por essas arboviroses.

O CHIKV pode causar doença aguda, subaguda e crônica (SERGON et al., 2008). O período de incubação intrínseco no ser humano ocorre em média de 3 a 7 dias, podendo variar de 1 a 12 dias (BURT et al., 2012). O extrínseco, que ocorre no vetor, dura em média 10 dias.

Após a picada por mosquito infectado a maioria dos indivíduos poderá apresentar a doença sintomática. No entanto, análises sorológicas indicam que 3% a 28% das pessoas com anticorpos anti CHIKV apresentam infecção assintomática (SERGON et al., 2008).

A doença aguda dura de 3-14 dias e é caracterizada por febre de início súbito (tipicamente maior que 39°C) e dor articular intensa. Outros sinais e sintomas podem aparecer como: cefaleia, mialgia, náusea, vômito, poliartralgia/poliartrite, erupção cutânea e conjuntivite. A febre pode durar poucos dias até uma semana e pode ser contínua ou intermitente. Entretanto, a queda de temperatura não está associada à piora dos sintomas como se observa em infecções causadas pelo vírus da dengue (BRASIL, 2016).

Os sintomas articulares são comumente simétricos e ocorrem frequentemente nas mãos, pés, joelhos e tornozelos. Edema é bastante comum e esta frequentemente associada com tenossinovite. (SERGON et al., 2008).

Devido à dor articular intensa, ao edema e à rigidez articular, as pessoas ficam incapazes de executar tarefas simples do seu cotidiano como ir ao trabalho, tomar banho, segurar objetos entre outros e podem ficar limitados. As complicações por conta da dor articular intensa e debilitante podem interferir na qualidade de vida das pessoas acometidas pela doença.

Durante a fase subaguda a febre normalmente desaparece, podendo haver persistência ou agravamento da artralgia, incluindo poliartrite distal, exacerbação da dor articular nas regiões previamente acometidas na primeira fase e tenossinovite hipertrófica subaguda em mãos, mais frequentemente nas falanges, punhos e tornozelos. Síndrome do túnel do carpo pode ocorrer como consequência da tenossinovite hipertrófica (sendo muito frequente nas fases subaguda e crônica). Alguns pacientes podem desenvolver doença vascular periférica, fadiga e sintomas depressivos. Se os sintomas persistirem por mais de três meses, após o início da doença, estará instalada a fase crônica (BRASIL, 2017).

Durante a fase crônica alguns pacientes poderão ter persistência dos sintomas, principalmente dor articular e musculoesquelética e neuropática, sendo esta última muito frequente nesta fase. As manifestações têm comportamento flutuante. A prevalência da fase crônica é muito variável entre os estudos, podendo atingir mais da metade dos pacientes.

Outras manifestações descritas foram: fadiga, cefaleia, prurido, alopecia, bursite, tenossinovite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares, distúrbios do sono, alterações da memória, déficit de atenção, alterações do humor, turvação visual e depressão. Alguns trabalhos descrevem que esta fase pode durar até três anos, outros fazem menção a 6 anos de duração (THIBERVILLE et al, 2013).

Dados da Ilha Réunion demonstraram que 80%-93% dos pacientes se queixam de sintomas persistentes três meses após o início da doença; o que diminui para 57% aos 15 meses e 47% aos dois anos (BRASIL, 2014).

Manifestações atípicas da infecção por CHIKV podem acontecer comprometendo o sistema neurológico provocando meningoencefalite, encefalopatia, convulsões, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresia, paralisia, neuropatia. Nos olhos pode aparecer a neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, Uveíte. Em relação ao sistema cardiovascular pode apresentar miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmias, instabilidade hemodinâmica entre outra (BORGHERINI et al., 2007).

CHIKV pode afetar indivíduos de todas as idades e ambos os sexos. Entretanto, a apresentação clínica é conhecida por variar de acordo com a idade, sendo a muito jovem (neonatal) e a idade avançada os períodos considerados como fator de risco para as doenças mais graves (SHILTE et al., 2013) A presença de comorbidades também vêm sendo identificadas como fator de risco para pior evolução da doença (SISSOKO et al., 2006).

Os sinais e sintomas observados nos primeiros casos de zika atendidos nos serviços de saúde no país apresentavam um quadro clínico semelhante a dengue, porém o que mais chamava atenção era o exantema generalizado pruriginoso em paciente normalmente afebril ou com febre baixa.

Outras manifestações clínicas também são descritas como artralgia, edema periarticular, mialgia, dor de cabeça, conjuntivite, dor retro orbitária, linfonodomegalia, úlceras orais, náuseas, vômitos e diarreia. Complicações neurológicas têm sido relatadas, incluindo a Síndrome de Guillain–Barré e casos de microcefalia (IOOS et al., 2014, ZAMMARCHI et al., 2015).

Os sintomas do ZIKV aparecem até, aproximadamente, seis dias após o contato com o vírus e pode durar até 12 dias, média de sete dias (IOOS et al., 2014, ZAMMARCHI et al., 2015).

Na maioria dos pacientes, os sintomas são usualmente leves e apresentam resolução espontânea após cerca de 2 a 7 dias. No entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês. Até o momento não se conhece o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do vírus zika.

Estima-se que apenas 18% dos infectados apresentam sintomas e o fato do ZIKV provocar um quadro clínico semelhante às outras arboviroses, pode possivelmente ter contribuído para a disseminação “silenciosa” do vírus e conseqüentemente a demora

na identificação etiológica da doença.

Nesse sentido o fortalecimento da vigilância epidemiológica, com agilidade no sistema de notificação e investigação dos casos suspeitos de dengue, chikungunya e zika integrada às demais estratégias de controle do vetor e de assistência aos doentes possibilita a minimização do impacto da epidemia na população.

O estudo tem como objetivo descrever as características epidemiológicas das arboviroses e as ações da vigilância epidemiológica (VE) no enfrentamento da tríplice epidemia, no município de Feira de Santana, Bahia, no período de 2014 a 2015.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência das ações implementadas pelos gestores e as equipes de saúde no enfrentamento da tríplice epidemia de dengue, chikungunya e zika no município de Feira de Santana, Bahia, no período de 2014 e 2015.

Feira de Santana possui uma população de 622. 639 mil habitantes, área territorial de 1.334 Km² (IBGE, 2016). É a segunda maior cidade do Estado da Bahia em população, e, pela importância de sua localização geoeconômica é considerada um dos maiores entroncamentos rodoviários do interior do país. Possui clima subtropical, é Polo do Núcleo Regional de Saúde Centro-leste (NRS) e foi o primeiro município da Bahia a confirmar a transmissão autóctone do CHIKV.

Foram utilizados dados dos documentos produzidos durante a epidemia como os boletins epidemiológicos, relatórios, Plano de Contingência Emergencial para Dengue, Chikungunya e Zika, notas técnicas, projetos de pesquisas e de intervenção implementados. O Plano de Contingência teve como objetivo ordenar e organizar o sistema de saúde para o enfrentamento da tríplice epidemia visando minimizar os danos. Nesse sentido, o mesmo contém informações detalhadas e responsabilidades definidas, de forma a dar agilidade às ações.

Dados secundários do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN) e do sistema de georeferenciamento, bem como dados de prontuários do Ambulatório de infectologia dos pacientes com chikungunya que evoluíram para fase crônica também foram analisados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período foram notificados 4.674 casos de dengue, 5.547 casos de chikungunya e 1.536 casos de zika, como mostra a figura 1. Os dados apontam uma situação de circulação simultânea de DENV e CHIKV em 2014 e dos três arbovírus em 2015.

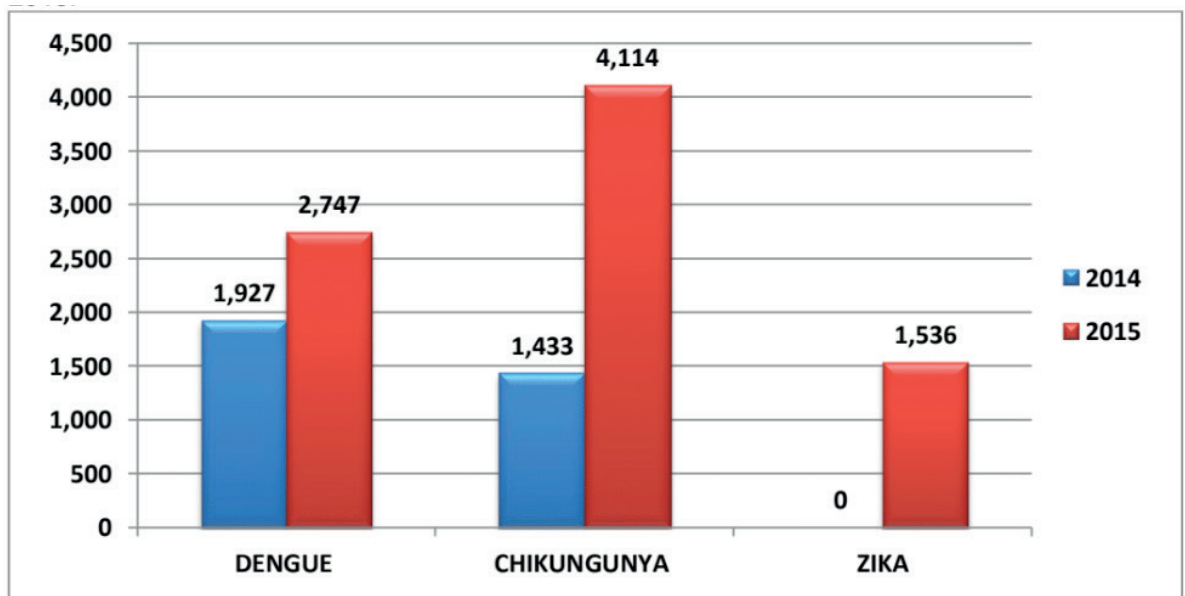


Figura 1 – Casos notificados de dengue, chikungunya e zika. Feira de Santana, BA. 2014 e 2015.

Fonte: Elaboração própria

A investigação epidemiológica retrospectiva dos primeiros casos suspeitos de chikungunya em Feira de Santana permitiu identificar que o primeiro caso (caso índice) tenha sido um paciente procedente de Luanda, Angola, que chegou à cidade em junho de 2014 para visitar a família apresentando suspeita clínica inicial de dengue. Esta hipótese diagnóstica não foi confirmada, sendo o doente encaminhado para unidade hospitalar para avaliação de possível malária como agente causador do quadro clínico, mas os exames realizados também foram negativos.

Nas semanas subsequentes, houve um aumento no número de notificações na mesma localidade, porém os resultados laboratoriais para dengue continuaram negativos. A ocorrência de pessoas acometidas por febre, edema e fortes poliartralgia persistentes e debilitantes nunca vistos anteriormente fez com que técnicos da vigilância epidemiológica da Secretaria Municipal de Saúde suspeitassem de chikungunya. De fato, os resultados de RT-qPCR quantitativa e IgM ELISA de amostras de sangue encaminhadas para o laboratório da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro confirmaram a infecção por CHIKV em 14 pacientes. Tais resultados surpreenderam a todos e chamou a atenção das autoridades sanitárias e comunidade científica de várias regiões do Brasil e do mundo.

Dentre as manifestações clínicas a febre, poliartralgia intensa e persistente com edema periarticular, exantema, mialgia, conjuntivite foram observados na quase totalidade dos pacientes (Figura 2).



Figura 2 - Manifestações clínicas de pacientes com chikungunya Feira de Santana, Bahia, 2015.

Fotos autorizadas.

(A) e (B): Artralgia e edema nas articulações dos punhos, dedos das mãos e tornozelos de MMII.

(C): Exantema maculopapular pruriginoso.

A tríplice epidemia gerou superlotação dos serviços de saúde e sobrecarga de trabalho para os profissionais, sobretudo aqueles lotados nas unidades de média e alta complexidade, às quais foram inicialmente a porta de entrada para a maioria dos indivíduos com poliartralgia intensa que procuravam os serviços de urgência e emergência em busca de solução para o seu problema. O caráter explosivo da epidemia atingiu grande parte da população inclusive os profissionais de saúde aumentando o absenteísmo.

O aumento da demanda elevou os custos com a compra de insumos hospitalares e medicamentos gerando um impacto econômico para o sistema de saúde municipal. Em resposta a tríplice epidemia os gestores e as equipes de saúde do município elaboraram em caráter emergencial o Plano de Contingência para enfrentamento da Dengue, Chikungunya e Zika priorizando os seguintes eixos de intervenção:

- a) A (re) organização da rede de atenção à saúde;
- b) Implementação das ações de Educação Permanente em Saúde (EPS);
- c) Ações de comunicação e mobilização social;
- d) Intersetorialidade e integração dos serviços de saúde;
- e) Análise da situação de saúde utilizando dados do Sistema de Informação de Agravos Notificáveis (SINAN) e do sistema de georeferenciamento;
- f) Implementação das ações de vigilância epidemiológica e controle do vetor entre outros.

A construção coletiva de um fluxograma (Figura 3) de atendimento aos casos suspeitos com (re) orientação da porta de entrada para as unidades básicas de saúde (UBS) diminuiu gradativamente a superlotação dos serviços de média complexidade e facilitou o acesso da população aos serviços de saúde.

Fluxograma de Atendimento aos Casos Suspeitos de Dengue, Chikungunya e Zika-Feira de Santana

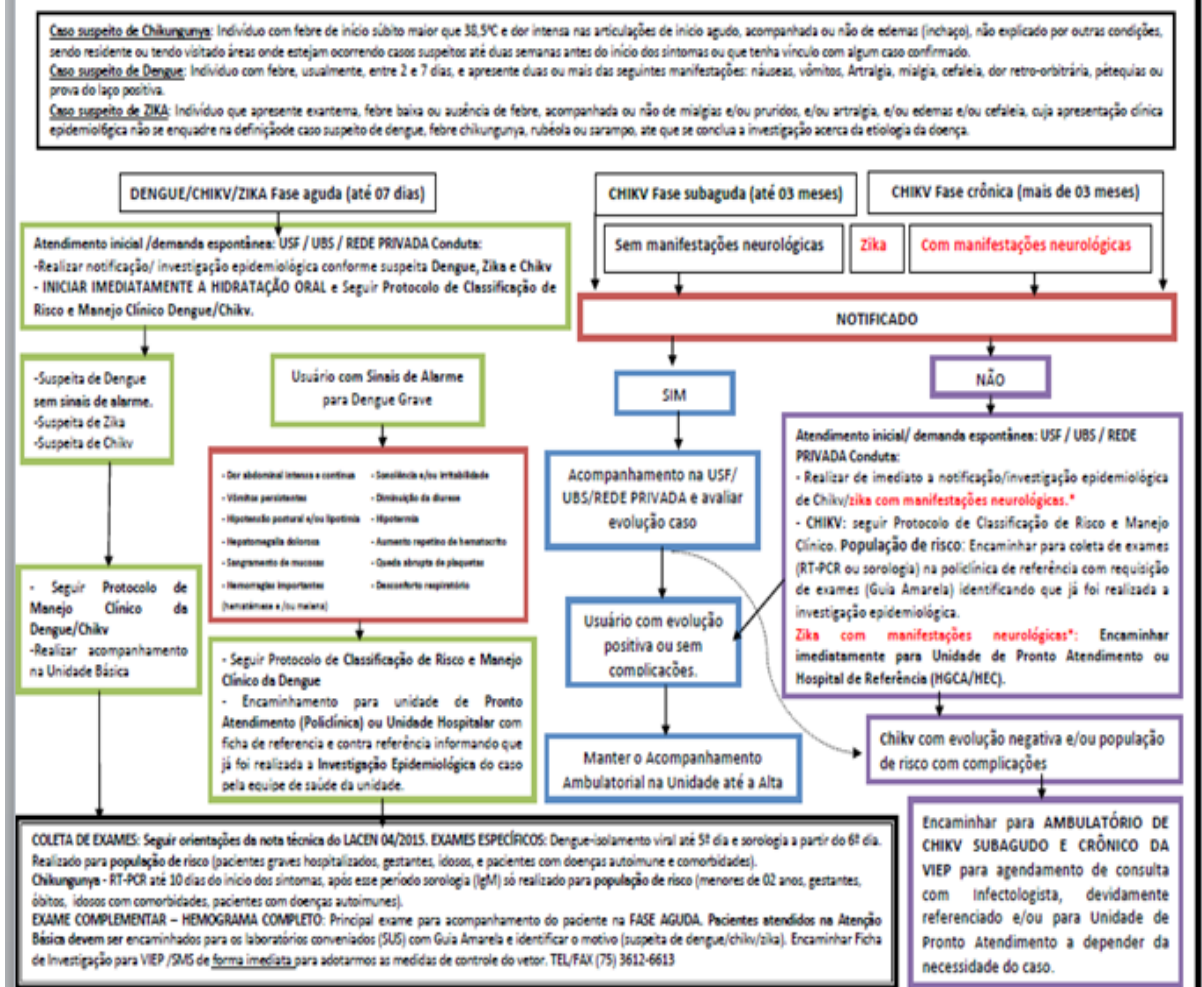


Figura 3. Fluxograma do atendimento aos casos suspeitos de dengue, chikungunya e zika, Feira de Santana, 2014.

Fonte: Elaboração própria

Portanto, a (re) organização dos serviços e (re) definição do fluxo e a implementação da ficha de referência e contra referência contribuiu para a integração dos serviços e a resolubilidade dos problemas.

A grande quantidade de pacientes com persistência de dor articular após três meses do início da doença impulsionou as autoridades de saúde local a implantar o Ambulatório de Infectologia para pacientes com chikungunya que evoluíram para fase crônica e o serviço de Acupuntura para acompanhamento dos casos, como mostra a figura 4.



Figura 4 - Realização de acupuntura em pacientes com poliartralgia, Ambulatório de Infectologia dos pacientes com chikungunya que evoluíram para fase crônica, Feira de Santana, 2015.

Fonte:

A dor crônica pós Chikungunya é a principal causa de incapacidade física e funcional relatada pelos indivíduos acometidos pela doença e a acupuntura que integra o Sistema Único de Saúde (SUS) através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) foi uma opção a mais oferecida pelo município para o tratamento. Os pacientes acompanhados referiam melhora da dor e redução do edema articular, melhora dos aspectos emocionais e comportamentais da condição física e psíquica. Alguns deles após o tratamento retornavam às suas atividades laborais e cotidianas melhorando a qualidade de vida.

Quando foi noticiada a introdução do CHIKV em Feira de Santana (BA), observou-se desconhecimento total da doença por parte da população e de parcela significativa dos profissionais de saúde. Como já observado em outras epidemias (Thiberville et al., 2013),

Por se tratar de três doenças com perfis clínicos semelhantes e ainda pouco conhecidas, como foi o caso chikungunya e da zika as capacitações em serviço foram fundamentais para emponderamento das equipes. A metodologia adotada possibilitou associar teoria e prática, de modo que durante a assistência também se promovia a qualificação dos trabalhadores da saúde (Figura 5).



Figura 5 - Capacitação em serviço para as equipes de saúde, Feira de Santana, BA, 2015.

Fonte: Vigilância Epidemiológica

As ações de campo de prevenção e controle do vetor (Figura 6), além de campanhas e mobilização social (Figura 7) foram desenvolvidas pelos profissionais de saúde e coordenadas por uma equipe de educadores. Foram desenvolvidas campanhas educativas de prevenção e controle das arboviroses em escolas, empresas, feiras livres, universidades, igrejas, entre outros

As campanhas na mídia local (TV e rádio) foram veiculadas durante todo o período com orientações para a população. A divulgação dos boletins epidemiológicos na internet e implantação de uma sala de situação com discussão semanal dos dados pelas equipes possibilitou a avaliação contínua dos dados e a redefinição de estratégias de enfrentamento



Figura 6 - Ações de campo de prevenção e controle do vetor, Feira de Santana 2014.

Fonte: Fonte: Vigilância Epidemiológica



Figura 7 - Campanha de Prevenção e Combate à dengue e chikungunya, nas escolas e mobilização comunitária, Feira de Santana, BA, 2014.

Fonte: Fonte: Vigilância Epidemiológica

A existência de milhares de municípios infestados pelo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, aliada à intensa circulação dos quatro sorotipos do vírus dengue sugerem um cenário potencialmente explosivo do ponto de vista de saúde pública (CARVALHO et al., 2014; COFFEY et al., 2014). Por outro lado, a grave deficiência na realização do diagnóstico laboratorial oportuno contribuiu para retardar a confirmação da introdução do CHIKV para outras localidades do país, dificultando as ações das equipes de vigilância em saúde.

Os resultados preliminares do presente estudo sugerem fortemente que há elevado percentual de pessoas que permanecem com artralgias intensas meses após a fase aguda, o que exige o retorno às unidades de saúde em busca de alívio para seu sofrimento.

Ao contrário do que ocorre com dengue, observa-se que durante a epidemia de chikungunya a procura pelas unidades de saúde aumentou consideravelmente. Cabe lembrar que o país possui cerca de 200 milhões de habitantes, na sua quase totalidade susceptível à infecção pelo CHIKV.

São necessários novos estudos com o objetivo de esclarecer, por exemplo, aspectos clínicos e epidemiológicos fundamentais para que o sistema de saúde possa se preparar para atuar nessa nova e complexa realidade epidemiológica. Deve-se atentar para a importância do monitoramento dos possíveis impactos financeiros sobre a previdência social, uma vez que muitos doentes crônicos podem ficar impedidos de trabalhar durante meses, recorrendo aos benefícios legais. Da mesma forma, a avaliação da qualidade de vida desses doentes deve ser uma prioridade imediata.

A introdução do CHIKV na cidade Feira de Santana, que provocou a epidemia aqui relatada, merece ser tratada com muita atenção pelas autoridades sanitárias brasileiras. A situação atual que ocorre nesse momento no Brasil com a circulação simultânea de três arbovírus transmitidos pelos mosquitos *Aedes*, representa uma drástica mudança no cenário epidemiológico de complexidade sem precedentes na história da saúde pública brasileira,

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se que a (re) organização das ações minimizou os efeitos da tríplice epidemia, melhorando o acesso e a assistência. As ações de Educação Permanente em Saúde aliado às parcerias com a imprensa e as ações de mobilização social foram fundamentais para a prevenção e controle do vetor.

Diante da dificuldade de diagnóstico laboratorial e do pouco conhecimento dos profissionais sobre o manejo clínico para as arboviroses a qualificação dos profissionais foi fundamental.

A implantação do ambulatório para acompanhamento dos pacientes com chikungunya crônica melhorou a condição clínica e a qualidade de vida dos doentes.

REFERENCIAS

- Besnard, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill.** v. 19, n 13, 20751. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>. Acesso em: 20 de maio de 2016.
- BORGHERINI, G. et al. Outbreak of hikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. **Clinical Infectious Diseases**, v.44, p.1401–1407, 2007.
- BRADY, O. J. et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n8. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>. Acesso em: 12 de junho de 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Preparação e resposta a introdução do vírus Chikungunya no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: DF, 2014.
- BRASIL. Instituto Brasileiro Geográfico e Estatístico. Dados do Censo 2010 publicados no Diário Oficial da União do dia 04/11/2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 jan. 2016.
- BRASIL. **Boletim Epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Vol.47, nº 28. 2016. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br>. Acesso em: 02 ago. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Febre do Chikungunya: manejo clínico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: DF, 2015, 28p.
- BRASIL. Instituto Brasileiro Geográfico e Estatístico. Dados do Censo 2010 publicados no Diário Oficial da União do dia 04/11/2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 jan. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Febre do Chikungunya: manejo clínico. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: DF, 2017, 65p.
- BRITO, C. A.; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 49, n. 5, p. 537-543, Sep./Oct. 2016.
- BURT, F. J. et al. Chikungunya: a re-emerging vírus. *Lancet.* v. 379, p. 662–671. 2012. Disponível em: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(11\)60281-X](https://doi:10.1016/S0140-6736(11)60281-X). Acesso em: 02 de junho de 2016.
- CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n 10, p. 1885-1886. 2015. Disponível em: <https://doi:10.3201/eid2110.150847>. Acesso em: 10 de maio de 2016.
- CAO-LORMEAU, V. M. et al. Vírus Zika, Polinésia Francesa, South Pacific, 2013. *Emerg. Infect. Dis*, v. 20, n 11, p. 1085 – 1086. 2014. Disponível em: <http://doi:10.3201/eid2011.141380>. Acesso em:

CARVALHO, R.G.; DE OLIVEIRA, R. L.; BRAGA, I. A. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes Albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.109, n 6, p. 787-796. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0074-0276140304>. Acesso em: 20 de março de 2016.

CASSADOU, S. et al. Emergence of chikungunya fever on the French side of Saint Martin Island, October to December 2013. **Euro Surveill.** v. 19, n.13, p.1-4. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-917.ES2014.19.13.20752>. Acesso em: 11 de maio de 2016.

COFFEY, L. L.; FAILLOUX, A. B.; WEAVER, S. C. Chikungunya Virus–Vector Interactions. **Viruses**, v. 6, n 11, p. 4628-4663. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v6114628>. Acesso em: 23 de maio de 2016.

DIALLO, M. et al. 1999. Vectors of chikungunya virus in senegal: current data and transmission cycles. **Am J Trop Med Hyg** v. 60, n 2, p. 281–286. 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072152>. Acesso em: 12 de maio de 2016.

DICK, G. W; KITCHEN, S. F; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, v. 46,n 5, p. 509–520. 1952. Disponível em: [https://doi:10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi:10.1016/0035-9203(52)90042-4).

DUFFY, M. R. et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N. Engl. J. Med.** V. 360, p. 2536 – 2543. 2009. Disponível em: <https://doi: 10.1056 / NEJMoa0805715> pmid: 19516034 C. Acesso em: 01 de junho de 2016.

FERREIRA, G. L. C. Global dengue epidemiology trends. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 54, n 18, p. S5-S6. 2012.

FARIA, N. R. et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLOS Currents Outbreaks**. Feb 1. Edition 1. 2016. Disponível em: <http://currents.plos.org/outbreaks/article/epidemiology-of-chikungunya-virus-in-bahia>. Acesso em: 11/02/2016

FARIA et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLOS Currents Outbreaks**, n 1. 2016. Disponível em: <http://doi: 10.1371/currents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2>. Acesso em: 02 de junho de 2016.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg. Infect. Dis.** v. 17, p. 880–882. 2011. Disponível em: <http://doi:10.3201/eid1705.101939>. Acesso em: 10 de maio de 2016.

GUBLER, D. J.; VASILAKIS, N.; MUSSO, E. D.; História e Emergência do Zika vírus, **The Journal of Infectious Diseases** , v. 216, n 10, p. S860 – S86. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix451>.

HYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n 9, p. 347-350. 2009. Disponível em: <https://doi: 10.3201/eid1509.090442>. Acesso em: 03 de junho de 2016.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Med. Mal. Infectar**, v. 44, n 7, p. 302 – 307. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>. Acesso em: 02 de junho de 2016.

JUPP, P. G.; MCINTOSH, B. M. *Aedes furcifer* and other mosquitoes as vectors of chikungunya virus at Mica, Northeastern Transvaal, South Africa. **J Am Mosq Control Assoc**, v.6, n 3, p. 415 - 420. 1990. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/7668/66fa23052c95e7c72f58a70ef6aadd037195.pdf>. Acesso em: 19 de fevereiro de 2016.

MESSINA, J. P. et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. **ScienceDirect**, v. 22, n 3, p. 138-146. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.011>. Acesso em: 06 de junho de 2016.

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during

an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, (14) 20761. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>. Acesso em: 30 de maio de 2016.

NUNES, M. R. T. et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. **BMC Med**, v.13m 102, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0348-x>, Acesso em: 17 de janeiro de 2016

OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C. Microcephaly and Zika virus. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 92, n 2, p. 103-105. 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Number of reported cases of Chikungunya Fever in the Americas, by country or territory 2013-2015 – epidemiological week. 2015. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=343&Itemid=40931&lang=en. Acesso em: 11 de junho de 2016.

POWERS, A. M.; LOGUE, C. H. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. **J Gen Virol**, v. 88, p. 2363–2377. 2007. Disponível em: <http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.82858-0> Acesso em: 10 de janeiro de 2016.

ROBINSON, M. C. An epidemic of virus disease in southern province, Tanganyika Territory, in 1952-53. I. Clinical Features. **Trans R Soc Trop Med Hyg** v. 49, n 1, p. 28-32. 1955.

ROSS, R. W. The Newala epidemic III. The Virus: Isolation, Pathogenic Properties and Relationship To The Epidemic. **J Hyg**, v. 54, n 2, p. 177-91, 1956.

SERGON, K. et al. Seroprevalence of Chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. **Am J Trop Med Hyg**.v.78, n 2, p.333-337, fev. 2008.

SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002137>. Acesso em: 05 de junho de 2015.

SISSOKO, D. et al. Seroprevalence and Risk Factors of Chikungunya Virus Infection in Mayotte, Indian Ocean, 2005-2006: A Population-Based Survey. **Revista Plos**, 2008. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003066>. Acesso em: 3 mai 2016. Acesso em: 05 de junho de 2016.

STAPLES, J. E; FISCHER, E. M. Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen can do. **ArtigoN Engl J Med**, v.371, p. 887-889. 2014. Disponível em: <https://doi: 10.1056 / NEJMp1407698>. Acesso em: 01 de junho de 2016

STANAWAY, J. D. et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, v.16, n 6, p. 712-723. 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8). Acesso em: 05 de julho de 2016.

STRAUSS, J. H.; STRAUSS, E. M. 1994. The alphaviruses: gene expression, replication and evolution. **Microbiol Ver**. V. 58, p. 491-562. 1994. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372977>. Acesso em: 15 de abril de 2016.

TEIXEIRA, M. G. et al. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n 5, p. 906-907. 2015. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2105.141727>. Acesso em: 15 de junho de 2016.

THIBERVILLE, S. D et al. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. **Antiviral Res**, v. 99, n 3, p. 345-70. 2013

ZANLUCA, C et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** , v. 110, n 4, p. 569-572. 2015.

COMPROMETIMENTO NEUROVASCULAR PÓS-FEBRE CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

Vinícius Fernando Alves Carvalho

Universidade Federal de Sergipe – UFS
Aracaju – SE

Alejandra Debbo

Universidade Federal de Sergipe – UFS
Aracaju – SE

Angela Maria da Silva

Universidade Federal de Sergipe – UFS
Aracaju – SE

RESUMO: As manifestações atípicas da febre Chikungunya apresentam numerosas interrogações. O presente estudo descreve o quadro de um paciente que evoluiu com hematoma cerebelar na fase aguda da infecção pelo vírus Chikungunya. Na literatura, não foi encontrada descrição acerca de manifestações de espectro neurovascular, embora haja referências a acometimentos vasculares, tais como trombose venosa profunda, síndrome antifosfolípide e fenômeno de Raynaud. LAT, masculino, 22 anos, Aracaju – SE, previamente hígido, apresentou quadro agudo de febre alta, artralgia, mialgia e vômitos. Após 72 horas, evoluiu com cefaleia de forte intensidade, tonturas e ataxia na marcha. Uma ressonância magnética nuclear (RMN) sugeriu lesão de origem vascular e uma angiografia carotídea

e vertebral bilateral referiu normalidade. O paciente evoluiu favoravelmente durante a internação. Na investigação ambulatorial, foram solicitados IgM e IgG para vírus Chikungunya, com resultado reagente. Nova angiografia, seis meses após a primeira, confirmou angioma venoso. Nesse contexto, estudos em biologia experimental, notadamente em zebrafish e camundongos, trazem de modo paulatino novas descobertas quanto à fisiopatologia da presumível agressão vascular causada pelo vírus. Questiona-se a possível interferência do vírus Chikungunya como gatilho para o evento neurovascular ocorrido.

PALAVRAS-CHAVE: Febre Chikungunya. Hemorragia encefálica. Angioma venoso do sistema nervoso central.

ABSTRACT: Atypical manifestations of Chikungunya fever presents numerous questions. This study describes the condition of a patient who developed cerebellar hematoma in the acute phase of Chikungunya virus infection. In the literature, no description has been found about neurovascular spectrum manifestations, although there are references to vascular complications, such as deep venous thrombosis, antiphospholipid syndrome and Raynaud's phenomenon. LAT, male, 22 years old, Aracaju - SE, previously healthy, presented acute high fever, arthralgia, myalgia and vomiting. After 72

hours, he developed severe headache, dizziness and ataxic gait. A nuclear magnetic resonance suggested vascular injury as etiology and a bilateral carotid and vertebral angiography indicated normality. Patient progressed favorably during hospitalization. In the outpatient investigation, it was requested IgM and IgG for Chikungunya virus (both reagent). New angiography, six months after the first one, confirmed venous angioma. In this context, studies in experimental biology, notably in zebrafish and mice, gradually bring new findings to the pathophysiology of presumed vascular aggression by the virus. We question the possible interference of Chikungunya virus as a trigger for the neurovascular event described.

KEYWORDS: Chikungunya fever. Intracranial hemorrhages. Central nervous system venous angioma.

1 | INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (VCHIK) é um alfavírus transmitido pelos mosquitos fêmeas do *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus*. Seu nome tem origem de uma palavra maconde descrevendo a postura curvada das pessoas com artralgia grave (WEAVER; LECUIT, 2015).

Os sinais e sintomas são clinicamente parecidos com os da dengue: febre de início agudo, dores articulares e musculares, cefaleia, náuseas, fadiga e exantema. A principal manifestação clínica que a difere são as fortes dores nas articulações. Após a fase inicial, a doença pode evoluir em duas etapas subsequentes: fase subaguda e crônica (BRASIL, 2015).

O VCHIK foi isolado pela primeira vez depois de uma epidemia em 1952 e 1953 na Tanzânia. Os focos foram subsequentemente identificados na Ásia durante os anos 1950 e 1960 (WEAVER; LECUIT, 2015).

Em dezembro de 2013, foram relatados os primeiros casos autóctones de febre Chikungunya (FC) no hemisfério ocidental, começando em Saint Martin. Desde então, a transmissão local tem sido relatada em trinta e uma regiões das Américas, incluindo locais como Florida, Porto Rico e Ilhas Virgens (STAPLES; FISCHER, 2014). Em seguida, foi confirmada, em Oiapoque – Amapá, a ocorrência no Brasil (DONALISIO; FREITAS, 2015).

Em 2016, foram notificados 39.017 casos prováveis de FC no Brasil, distribuídos em 1.126 municípios; destes, 6.159 foram confirmados. A região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência. Destacam-se Sergipe (108,2 casos/100 mil hab.), Bahia (91,0 casos/100 mil hab.) e Pernambuco (89,0 casos/100 mil hab.) (BRASIL, 2016). A rápida disseminação do vírus é atribuída provavelmente a uma falta de imunidade da população e a uma ampla distribuição dos vetores capazes de transmitir o vírus nas Américas (STAPLES; FISCHER, 2014).

Sobre o diagnóstico da infecção, de acordo com a Sociedade Brasileira de

Reumatologia, os casos podem ser classificados em suspeitos e confirmados; dos confirmados, há ainda os atípicos (Figura 1) (MARQUES, C. D. L. et. al., 2017).

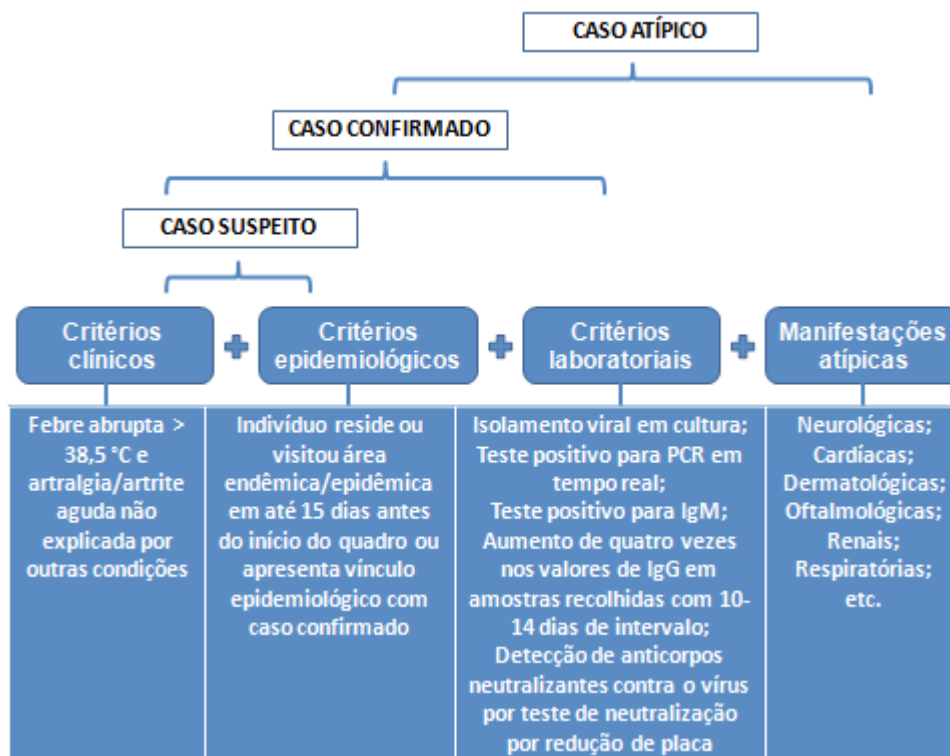


FIGURA 1. Fluxograma para diagnóstico da febre Chikungunya. Importa destacar que qualquer um dos critérios laboratoriais é suficiente para a confirmação. Adaptado de MARQUES, C. D. L. et. al., 2017.

Em relação a manifestações atípicas da febre Chikungunya, os sistemas e órgãos acometidos são os mais diversos: sistema nervoso (meningoencefalite, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias, neuropatias); olho (neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte); aparelho cardiovascular (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica); pele (hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa-*like*); rins (nefrite, insuficiência renal aguda); e, por fim, outras manifestações como discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal (BRASIL, 2017).

Nas localidades com circulação do vírus, podem ocorrer manifestações atípicas sem febre e artralgia. Afirma-se que tais quadros podem ser ocasionados por ação direta do vírus, resposta imune ou toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2017).

Classifica-se a infecção como forma grave quando o paciente apresenta sinais clínicos e/ou laboratoriais que indiquem necessidade de internação em terapia intensiva ou evidenciem risco de morte. Os pacientes mais acometidos por formas graves da doença são aqueles que apresentam comorbidades (história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemias, hipertensão arterial sistêmica), crianças, idosos acima

de 65 anos e usuários de medicações como aspirina, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses (BRASIL, 2017).

Nesse contexto, objetiva-se descrever o caso de um paciente jovem acometido por febre Chikungunya que apresentou uma manifestação neurovascular em novembro de 2016, sendo acompanhado num serviço de saúde em Aracaju – Sergipe. Trata-se de um caso atípico e grave.

O presente estudo se caracteriza como observacional descritivo do tipo relato de caso. O paciente em questão foi acompanhado em sua evolução clínica de novembro de 2016 a maio de 2017.

2 | RELATO DO CASO

LAT, masculino, 22 anos, residente em Aracaju – SE, previamente hígido, apresentou quadro agudo de febre (38,8 °C), artralgia, mialgia e vômitos. Refere que o pai apresentava os mesmos sintomas. Foi ao pronto-socorro (PS), onde foi tratado com paracetamol, hidratação e repouso, recebendo o diagnóstico de quadro viral inespecífico.

Após 72 horas, evoluiu com cefaleia de forte intensidade, tonturas e ataxia na marcha, retornando ao PS. Realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste, evidenciando hematoma intraparenquimatoso nodular, medindo 3,3 x 3,1 cm, no hemisfério cerebelar esquerdo, desviando o vérmis contralateralmente e comprimindo a parede posterior do IV ventrículo.

Admitido na unidade de terapia intensiva, foi avaliado pela equipe de neurocirurgia, que sugeriu acompanhamento e tratamento conservador. Uma TC com contraste realizada dois dias depois da anterior observou persistência praticamente inalterada das dimensões e características do hematoma descrito, sem realce pelo contraste. Observou-se também estrutura vascular emergindo do seio reto e se estendendo até o hematoma. Uma ressonância magnética nuclear (RMN) com contraste também indicou tal imagem (referindo dimensões de 3,1 x 3,2 x 2,7 cm), além de evidenciar conteúdo hemático com diferentes fases de degradação dentro da lesão, inferindo sangramento de repetição. Sugeriu-se lesão de origem vascular (malformação arteriovenosa cerebral, angioma etc.), mas sem descartar a possibilidade de outras etiologias (Figura 2).

Durante a internação, foi realizada também uma angiografia carotídea e vertebral bilateral, que teve como conclusão a ausência de malformações vasculares, fístulas ou aneurismas intracranianos.

O paciente evoluiu favoravelmente e, duas semanas após a admissão, recebeu alta hospitalar. Quarenta dias após o quadro viral inicial, na investigação ambulatorial realizada por reumatologista com experiência em febre Chikungunya, foram solicitados exames laboratoriais: hemograma, provas inflamatórias – velocidade

de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) –, ureia, creatinina, aminotransferases (sem alterações); IgM e IgG para vírus Chikungunya (reagentes) e demais sorologias virais, inclusive para varicela zóster (negativas); eletroforese de hemoglobina, fator antinuclear (FAN), anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), complemento e fator reumatoide (FR) (sem alterações). O paciente também passou a ser acompanhado pela otorrinolaringologia devido à constatação de hipoacusia à esquerda.

TCs e RMNs de controle realizadas nos cinco meses subsequentes evidenciaram importante absorção do hematoma e persistência da estrutura vascular calibrosa entre a região do hematoma e o seio venoso reto. Nova angiografia, seis meses após a primeira, confirmou a hipótese de angioma venoso no hemisfério cerebelar esquerdo (Figura 3).

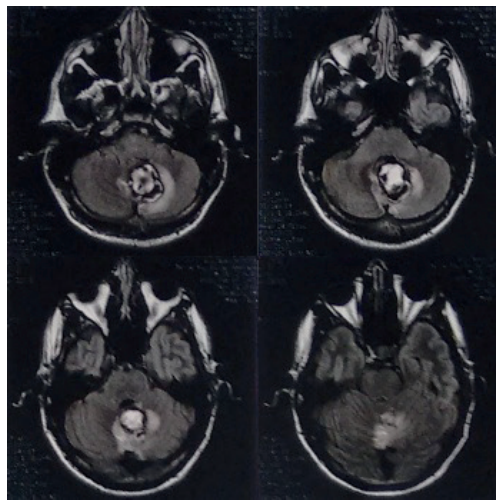


FIGURA 2. RMN sugestiva de lesão de origem vascular realizada durante a internação.

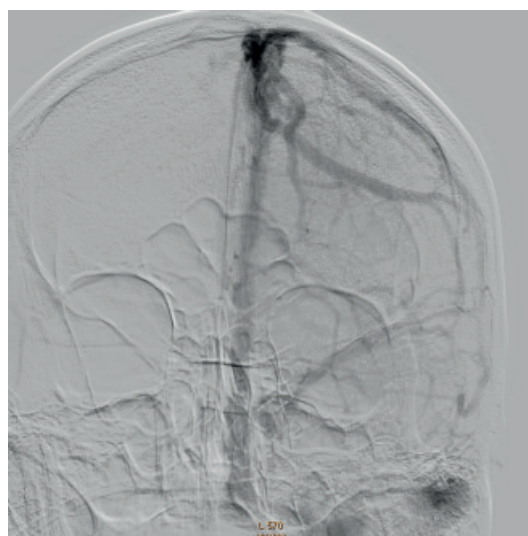


FIGURA 3. Angiografia confirmatória de angioma venoso no hemisfério cerebelar esquerdo realizada seis meses após a internação.

3 | DISCUSSÃO

Identificam-se na literatura referências pontuais a quadros clínicos de pacientes infectados pelo vírus Chikungunya apresentando desordens vasculares – tanto quadros isquêmicos quanto hemorrágicos. Não há, entretanto, descrições de acometimento hemorrágico em vasculatura cerebral como o caso em discussão.

Na Colômbia, uma paciente lúpica de 21 anos apresentou síndrome antifosfolípide catastrófica – com diagnóstico confirmado em autópsia – em vigência de infecção pelo vírus Chikungunya, inclusive com reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva (BETANCUR et al., 2016).

Numa amostra de 47 pacientes que viajaram para ilhas do Oceano Índico e desenvolveram febre Chikungunya, 9 apresentaram desordens vasculares, mais frequentemente o fenômeno de Raynaud, durante o segundo e terceiro meses após a instalação da infecção (PAROLA; SIMON; OLIVER, 2007) (SIMON et al., 2007). Entre os pacientes com distúrbios vasculares, 2 pacientes apresentaram eritromelalgia, definida como uma síndrome vascular rara; 1 sofreu necrose de polpa digital enquanto esquiava no segundo mês após a instalação da infecção; e, por fim, 3 foram submetidos ao exame de capilaroscopia digital ungueal, que evidenciou achados inespecíficos (SIMON et al., 2007).

Na Índia, descreveu-se o caso de 2 pacientes com doença arterial coronariana triarterial internados para cirurgia de revascularização miocárdica. Ambos tinham quadro clínico compatível com infecção aguda pelo vírus Chikungunya e teste de PCR positivo (SINGH; MEHTA; TREHAN, 2017).

No Rio de Janeiro, um paciente com sorologia positiva para VCHIK e início dos sintomas há aproximadamente 1 semana recebeu o diagnóstico de trombose de veia poplítea direita, evoluindo favoravelmente. Destaca-se, neste caso, a lesão endotelial resultante do processo inflamatório associada à imobilização pelo quadro de poliartralgia e astenia e à desidratação consequente da febre alta (MARQUES M. A. et al., 2017).

Outro relato de um paciente que evoluiu com paralisia do terceiro par craniano na vigência de infecção por VCHIK afirma que a completa recuperação da paralisia dentro de um período de 6 meses sugere fortemente uma etiologia isquêmica microvascular para o quadro, sendo que o paciente não apresentava os dois principais fatores associados à tal etiologia – diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Tal estudo reforça as incertezas quanto ao vírus ser diretamente responsável por eventos isquêmicos agudos ou por alterações metabólicas que secundariamente provocariam isquemia (BENZEKRI; MERLE; HAGE, 2016).

Por fim, um relato de caso de um paciente acometido por retinopatia bilateral associada à febre Chikungunya comenta que é possível identificar hemorragias retinianas como manifestação da infecção viral (AGARWAL; CHOUDHARY; GUPTA, 2018).

No contexto da biologia experimental, estudos em peixes e camundongos como modelos animais vêm sendo publicados, permitindo paulatinamente a elucidação de aspectos da fisiopatologia da infecção e abrindo espaço, desse modo, para o futuro entendimento da possível agressão vascular pelo vírus.

Através de estudo em zebrafish, analisando o vírus da infecção hipodermal e necrose hematopoiética (IHHNV) e o VCHIK concomitantemente, identificou-se um marcador genético específico de células cerebrais perivasculares – *ependymin*. O gene foi identificado em células localizadas na superfície externa do cérebro, aparentemente envolvendo vasos sanguíneos. A infecção por IHHNV induziu uma redução dramática no número de células que expressam *ependymin*, sugerindo que tais células são alvos do vírus. O gene, entretanto, não sofreu redução na infecção por VCHIK (BRIOLAT et al., 2014).

Em outro estudo com zebrafish, comparou-se o VCHIK com o vírus Sindbis (VSIN), reconhecido como o protótipo do gênero Alphavirus, o qual abrange as duas espécies. A presença de VCHIK no endotélio vascular cerebral foi identificada em 100% das larvas estudadas; em contrapartida, o VSIN não infectou células endoteliais vasculares. Tal estudo atesta a presença de neurotropismo do alfavírus em peixes, tendo como mecanismo de entrada as células endoteliais da barreira hematoencefálica no caso de VCHIK (PASSONI et al., 2017).

Um estudo em camundongos mostrou que, após a inoculação periférica de VCHIK, células infectadas pelo vírus foram identificadas no lúmen dos vasos cerebrais, sem, no entanto, quebra da função de barreira neste caso. Tal estudo destaca que a sinalização pela via interferon tipo 1 desempenha um papel crítico no controle da infecção viral e se associa a formas graves da doença quando deficiente (COUDERC et al., 2008). Receptores do tipo toll-like 3 (TLR 3) regulam a imunidade do hospedeiro, tanto em humanos quanto em camundongos, no que diz respeito a mediar a produção de IFN tipo 1 na infecção por VCHIK (PRIYA et al., 2017) "ISBN": "1873-6254 (Electronic.

Assim, defende-se que a produção e sinalização relacionadas ao interferon tipo 1 são determinantes críticos da patogenia do VCHIK, já que os modelos animais estudados fornecem dados indicativos de como a deficiência na expressão de interferon tipo 1 se associa a manifestações mais severas da doença. Além disso, IRF-3 e IRF-7 são fatores de transcrição que parecem também estar relacionados à maior gravidade da infecção: camundongos com baixa expressão de tais fatores apresentaram mais significativa mortalidade associada a edema severo e quadros hemorrágicos (OKEOMA, 2016).

Dados de outro estudo demonstram que o número de neutrófilos se elevou com a infecção pelo VCHIK em zebrafish, uma resposta que se mostrou ser dependente da sinalização pela via interferon. Já que a neutrofilia foi relatada em humanos infectados por alta carga viral de VCHIK, sugere-se que o vírus pode estimular neutrófilos de uma maneira não usual (PALHA et al., 2013).

Em relação à sinalização celular, as citocinas que mais se associam à patogenia

da infecção por VCHIK são TNF-alfa, IFN-gama, IFN-alfa, IL-2, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17 e IL-18. Afirma-se que o efeito tanto individual quanto sinérgico de tais citocinas nas células endoteliais vasculares aumenta a permeabilidade capilar, resultando em quebra de barreira, disfunção endotelial e episódios hemorrágicos (PRIYA et al., 2017) ISBN: 1873-6254 (Electronic).

Similarmente ao vírus da dengue, o VCHIK está associado ao aumento na expressão de mediadores pró-inflamatórios, tais como proteína quimiotática de monócitos 1 e fator inibitório da migração de macrófagos, além dos já citados TNF-alfa e IFN-gama. Estudos em camundongos demonstram um papel importante de macrófagos através da produção de mediadores (CARR et al., 2013).

Um estudo interroga o papel de crioglobulinas na ocorrência dos distúrbios vasculares identificados em pacientes infectados por VCHIK. De abril de 2005 a maio de 2007, 48 de 51 pacientes soropositivos para VCHIK receberam *screening* para crioglobulinemia; 94% deles apresentaram resultado positivo pelo menos uma vez durante o seguimento, sendo que, em alguns pacientes, as crioglobulinas permaneceram positivas após 1 ano. Trata-se, entretanto, de uma investigação inicial, já que foi possível apenas identificar a alta prevalência de crioglobulinemia mista na amostra estudada, mas sem associação estabelecida com manifestações clínicas. Como observado na infecção pelo vírus da hepatite C, sabe-se que as crioglobulinas estão relacionadas a desordens vasculares (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007, all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Nesse estudo, verificou-se que pacientes com desordens vasculares periféricas apresentaram mais crioglobulinas do tipo II-III (25%), ou seja, crioglobulinas com mais de um componente monoclonal associado a imunoglobulinas policlonais, do que pacientes sem tais desordens (13%), embora esta diferença não tenha sido significativa. Além disso, a concentração de crioglobulina superior à concentração mediana estava presente em 7 de 31 amostras de pacientes com desordens vasculares periféricas *versus* 2 de 39 amostras sem distúrbios (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007,

all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Na amostra de pacientes com sintomatologia vascular, dois casos chamaram mais atenção: (1) uma paciente de 36 anos apresentou elevação da crioglobulina do tipo II-III de 32 para 104 mg.L-1 em 20 dias, enquanto desenvolvia uma síndrome de Raynaud severa; e (2) uma paciente de 20 anos que evoluiu com extremidades frias apresentou níveis altos de crioglobulina III (165 mg.L-1) (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007, all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Outro componente estudado é a esfingosina quinase 1. Trata-se de uma enzima que provoca fosforilação da esfingosina em esfingosina-1-fosfato, que atua como sinalizador intracelular. Seu papel na produção de uma resposta pró-inflamatória e no controle da integridade vascular é descrito em infecções virais. Embora alterações nos níveis de esfingosina quinase 1 e esfingosina-1-fosfato em infecção por VCHIK ainda não tenham sido descritas, questiona-se a possível ação desses componentes na fisiopatologia da doença. Cabe destacar que a febre Chikungunya provoca alterações articulares que podem ser semelhantes à da artrite reumatoide, doença na qual os mediadores citados são comprovadamente importantes (CARR et al., 2013).

Nesse contexto, o tratamento de camundongos infectados por VCHIK com fingomilode, um agonista do receptor de esfingosina-1-fosfato, mostrou-se bem-sucedido, bloqueando a migração de células T CD4+ nas articulações. Tais achados preparam o cenário para uma avaliação mais aprofundada desse fármaco (TEO et al., 2017).

4 | CONCLUSÃO

Considerando a pequena quantidade de casos relatados na literatura apresentando acometimento vascular em pacientes infectados por VCHIK e as investigações em modelos animais sobre a fisiopatologia relacionada ao vírus, a ciência apresenta hoje mais interrogações do que elucidações no assunto, o que é compreensível diante do curto espaço de tempo no qual a infecção por VCHIK vem sendo estudada.

No relato em questão, o acompanhamento ambulatorial do paciente por

reumatologista com experiência em diagnóstico e manejo de febre Chikungunya teve papel importante para o diagnóstico sorológico do quadro que primeiramente foi caracterizado como viral inespecífico, iniciado três dias antes da sintomatologia neurológica.

Nesse contexto, questiona-se a possível interferência do vírus Chikungunya, através de um processo presumível de inflamação vascular, sem fisiopatologia desvendada, como gatilho para o sangramento do angioma venoso preexistente. Evidencia-se, assim, que as manifestações atípicas da febre Chikungunya apresentam uma série de incógnitas para a comunidade médica.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A.; CHOUDHARY, T; GUPTA, V. Optical coherence tomography angiography features of bilateral retinopathy associated with Chikungunya fever. **Indian J Ophthalmol**, v. 66, n. 1, p. 142-145, 2018.

BENZEKRI, R.; MERLE, H.; HAGE, R. Third Cranial Nerve Palsy in the Setting of Chikungunya Virus Infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 1, p. 180–181, 2016.

BETANCUR, J.-F. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 4, p. 1044–1044, 2016.

BRASIL. **Febre de chikungunya: manejo clínico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

_____. **Boletim epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, v. 47, n. 18, 2016.

_____. **Chikungunya: manejo clínico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRIOLAT, V. et al. Contrasted Innate Responses to Two Viruses in Zebrafish: Insights into the Ancestral Repertoire of Vertebrate IFN-Stimulated Genes. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 9, p. 4328–4341, 2014.

CARR, J. M. et al. Sphingosine kinase 1 in viral infections. **Rev Med Virol.**, v. 23, n. 2, p. 73-84, 2013.

COUDERC, T. et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. **PLoS Pathogens**, v. 4, n. 2, 2008.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 1, p. 283-285, 2015.

MARQUES, M. A. et al. Trombose venosa profunda e vírus chikungunya. **J Vasc Bras**, v. 16, n. 1, p. 60-62, 2017.

MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais. **Rev Bras Reumatol**, v. 57, n. 2, p. 421-437, 2017.

OKEOMA, C. M. (Ed.). **Chikungunya Virus. Advances in Biology, Pathogenesis, and Treatment.** 1. ed. Iowa City: Springer International Publishing, 2016.

OLIVER, M. et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. 1–10, 2009.

PALHA, N. et al. Real-Time Whole-Body Visualization of Chikungunya Virus Infection and Host Interferon Response in Zebrafish. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 9, 2013.

PAROLA, P.; SIMON, F.; OLIVER, M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 6, p. 801-802, 2007.

PASSONI, G. et al. Imaging of viral neuroinvasion in the zebrafish reveals that Sindbis and chikungunya viruses favour different entry routes. **Disease Models & Mechanisms**, v. 10, n. 7, p. 847–857, 2017.

PRIYA, S. P. et al. Leptospirosis: Molecular trial path and immunopathogenesis correlated with dengue, malaria and mimetic hemorrhagic infections. **Acta Tropica**, v. 176, p. 206–223, 2017.

SIMON, F. et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 86, n. 3, p. 123-137, 2007.

SINGH, A.; MEHTA, Y.; TREHAN, N. Chikungunya and Coronary Artery Bypass Graft Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 31, n. 2, p. e35–e36, 2017.

STAMPLES, E. J.; FISCHER, M. Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 887-889, 2014.

TEO, T. H. et al. Fingolimod treatment abrogates chikungunya virus-induced arthralgia. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 375, p. 1–12, 2017.

WEAVER, C. S.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231-1239, 2015.

AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA PELO ZIKA VÍRUS NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016

Fernanda Miyashiro Kian

Programa de Epidemiologia aplicado aos serviços do SUS, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”/CCD/SES
São Paulo – SP

Maria do Carmo Rodrigues Santos Camis

Divisão de Dengue, Chikungunya e Zika, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”/CCD/SES
São Paulo – SP

Adalgiza Rosemara Guarnier

Programa de Epidemiologia aplicado aos serviços do SUS, Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”/CCD/SES
São Paulo – SP

RESUMO: Em 29 de abril, pesquisadores da Bahia reportaram a identificação do Zika vírus no Brasil. Com as mudanças no padrão de ocorrência de microcefalia e outras alterações neurológicas relacionadas ao Zika, o Brasil declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e em 17 de fevereiro de 2016 a doença passou a ser de notificação compulsória. O estudo teve como objetivo avaliar o sistema de vigilância epidemiológica do Zika vírus no estado de São Paulo no ano de 2016. Foram utilizados os dados secundários do sistema de vigilância do Zika vírus. Os critérios de avaliação do sistema foram baseados

na metodologia proposta pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC - Atlanta). O sistema, segundo seus atributos qualitativos, pode ser considerado: simples; flexível; com completude ruim nas variáveis obrigatórias sobre o caso ser autóctone ou não, UF e município da LPI; consistência de dados ruim em relação ao critério de definição de confirmado por laboratório; duplicidade aceitável e aceitabilidade regular. Segundo os atributos quantitativos: não oportuno; sensível; ainda não representativo da população, devido a poucos dados de comparação, entretanto, é capaz de demonstrar a ocorrência e distribuição da doença segundo pessoa, tempo e lugar; é estável e útil. A avaliação mostrou que o sistema consegue responder aos objetivos que uma vigilância de arbovirose demanda. Porém não ter uma ficha de notificação específica para a doença impossibilita a obtenção de informações relevantes, o que pode dificultar ou atrasar as atividades de prevenção e controle e as análises epidemiológicas da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Zika vírus, avaliação de sistema, vigilância epidemiológica.

1 | INTRODUÇÃO

A doença pelo Zika vírus (DZV) é causada por um vírus RNA da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivirus*. Foi isolado, pela primeira vez, em primatas não humanos em Uganda, em 1947 (BRASIL, 2016); e em humanos, em 1952, na Uganda e na República Unida da Tanzânia (OMS, 2016).

O ZIKV é transmitido predominantemente por meio da picada de mosquito do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*, em regiões tropicais (OMS, 2016). Também pode ocorrer por transmissão ocupacional em laboratório de pesquisa, perinatal e sexual, além da possibilidade de transmissão transfusional (BRASIL, 2016; FOY, 2011)

Assim como a dengue, as infecções pelo vírus Zika (ZIKV) são assintomáticas na maioria das pessoas, cerca de 80% dos casos. Quando presentes, são caracterizadas por exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e dor de cabeça e menos frequentemente, edema, dor de garganta, tosse, vômitos e hematospermia. Apresenta evolução benigna e os sintomas geralmente desaparecem, espontaneamente, após três a sete dias. No entanto, a artralgia pode persistir por aproximadamente um mês (BRASIL, 2016).

O diagnóstico laboratorial específico de ZIKV baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. O ZIKV pode ser detectado no sangue total (também no soro e no plasma), urina, líquido cefalorraquidiano, fluido amniótico, sêmen e saliva (GOURINAT, 2015).

No Brasil, em 29 de abril de 2015, pesquisadores da Universidade Federal da Bahia identificaram o ZIKV em amostras de pacientes com doença exantemática sem causa conhecida. Todos os casos apresentaram evolução benigna com regressão espontânea. Porém, em 22 de outubro de 2015, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco notificou 26 casos de microcefalia, que tinham como hipótese causal a infecção durante a gestação pelo ZIKV. Evidências mostraram a relação entre a presença do vírus e a ocorrência de microcefalias e óbitos. E em janeiro de 2016, foi comprovado que o vírus atravessa a barreira placentária (BRASIL, 2016).

Com as mudanças no padrão de ocorrência de microcefalia, o Brasil declarou em novembro de 2015, Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional. Em razão destas mudanças e do aumento de casos de Síndrome de Guillain Barré (SGB), a DZV passou a ser de notificação compulsória, conforme Portaria nº 204 de 17 fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde, segundo as classificações: “Doença aguda pelo vírus Zika”, “Doença aguda pelo vírus Zika em gestante” e “Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika”. (BRASIL, 2016).

A DZV é um grande desafio para a saúde pública do Brasil. É uma doença que causa grande impacto social e econômico, principalmente devido às complicações que a doença pode acarretar, como a microcefalia e às alterações neurológicas, como a SGB.

O sistema de vigilância epidemiológica tem um papel primordial nas atividades de prevenção e controle da doença. Esse sistema deve ser capaz de identificar tendências e áreas/grupos da população a serem priorizados nas atividades de prevenção. A avaliação do sistema fornece informações para determinar se o sistema é eficiente, além de demonstrar os resultados obtidos com as ações desenvolvidas e que justifiquem os recursos investidos na manutenção do mesmo. Desse modo, verificou-se a necessidade de uma avaliação mais criteriosa do Sistema de Vigilância Epidemiológica da Doença Aguda pelo ZIKV no estado de São Paulo, para não somente determinar se o sistema tenha se adaptado às novas necessidades, mas também se tornado mais útil à prevenção da doença.

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV no estado de São Paulo no período de janeiro a dezembro de 2016.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o funcionamento do sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV no estado de São Paulo.
- Analisar os atributos qualitativos e quantitativos do sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV.

3 | METODOLOGIA

3.1 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no estado de São Paulo no período de janeiro a dezembro de 2016. O São Paulo possui 645 municípios e população estimada de 44.749.699 de habitantes (DATASUS, 2010).

3.2 Fonte de Dados

Foram utilizados os dados secundários do sistema de vigilância da ZIKV de todos os casos notificados da doença, disponíveis no Sinan. Foram utilizados também, documentos técnicos do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, do Centro de Controle de Doenças do Estado de São Paulo; e informações obtidas com técnicos responsáveis pelo sistema no nível estadual (CVE – Divisão de Dengue, Chikungunya e Zika).

3.3 Avaliação do Sistema

A avaliação do sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV foi realizada conforme a metodologia proposta pelo Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos da América, em Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems (CDC, 2001).

A avaliação deve conter atributos classificados em qualitativos e quantitativos. A avaliação dos atributos do sistema abordados nesse trabalho foi realizada da seguinte forma:

3.3.1 Atributos qualitativos

Simplicidade

A simplicidade está relacionada à sua estrutura e facilidade de operação. Um exemplo de sistema simples é a utilização de uma definição de caso fácil de ser aplicada e no qual a pessoa que identifica o caso também pode realizar sua análise e utilizar a informação (CDC, 2001). Para a avaliação do atributo simplicidade foram observadas a estrutura e a facilidade de operação do sistema, e foi utilizada a classificação de simples, intermediário ou complexo.

Flexibilidade

A flexibilidade é relacionada à possibilidade de se adaptar a mudanças nas necessidades de informação ou condições operacionais com pequeno custo adicional, em termos de tempo, pessoal, ou recursos financeiros. Os sistemas que usam dados padronizados podem ser integrados facilmente com outros sistemas e assim podem ser considerados flexíveis (CDC, 2001). Para a avaliação do atributo foi realizada uma análise retrospectiva para observar como o sistema respondeu às novas demandas. O sistema foi avaliado como flexível ou não flexível.

Qualidades dos dados

A qualidade dos dados refere-se à completitude e validade dos dados registrados no sistema de vigilância em saúde.

Está também relacionada à aceitabilidade e a representatividade do sistema (CDC, 2001).

- Completitude

Para esse atributo foram selecionados todos os campos obrigatórios, essenciais e chaves das fichas de notificação de ZIKV. Foram escolhidas todas as variáveis devido à importância epidemiológica de cada uma delas. A completitude foi avaliada a partir da determinação do percentual de registros das variáveis selecionadas sem preenchimento (ignoradas ou em branco) ou com valores não válidos dessas variáveis

no período do estudo. Os campos em que a completude representa preenchimento $\geq 90\%$ foram classificados como excelente, de 70 a 89% regular e $< 70\%$ ruim.

- **Consistência dos dados**

Na análise de consistência foi analisada a existência de: caso notificado do sexo masculino com campo sobre gestação preenchido; fichas com a data de notificação menor que a do início dos sintomas; data de nascimento com idade correta; classificação final conforme critérios da definição de caso; presença de resultados laboratoriais específicos para o critério de confirmação laboratorial; município do local provável da fonte de infecção (LPI) diferente do município da residência em casos autóctones e evolução do caso como cura com data de óbito preenchida. Uma frequência foi considerada aceitável se a inconsistência fosse $< 5\%$ e ruim $\geq 5\%$.

- **Duplicidade**

Na análise da duplicidade verificou-se a existência de notificação de mais de uma vez de um mesmo indivíduo, e levou-se em consideração a data do início dos sintomas e data de nascimento. A mesma classificação para inconsistência foi utilizada, sendo aceitável a frequência de duplicidade $> 5\%$ e ruim para $< 5\%$.

Aceitabilidade

A aceitabilidade é um atributo subjetivo, que reflete a aceitação de pessoas e instituições em participar do sistema de vigilância, para prover dados precisos, consistentes, completos e oportunos (CDC, 2001). Esse atributo foi avaliado de forma indireta, por meio de parâmetros que demonstrassem a participação oportuna dos envolvidos em relação à completude das informações e a oportunidade dos dados informados, além da proporção de casos suspeitos que foram encerrados no sistema.

Estabilidade

A estabilidade refere-se à habilidade para coletar, administrar, e prover dados corretamente, e à habilidade para ser operacional quando é preciso (CDC, 2001). Esse atributo foi classificado como estável ou não estável.

3.3.2 Atributos quantitativos

Oportunidade

A oportunidade é a velocidade entre os diversos passos do sistema. Esse atributo está relacionado ao intervalo entre o início de um evento sanitário e a notificação daquele evento para a agência de saúde pública responsável por instituir medidas de prevenção e controle. Outro aspecto de oportunidade é o tempo requerido para a identificação de tendências, surtos, ou o efeito de medidas de prevenção e controle

(CDC, 2001). Para a avaliação desse atributo, foram adotadas as seguintes definições:

- Oportunidade de notificação: intervalo de tempo (em dias) entre a data da notificação e a data dos primeiros sintomas.

- Oportunidade de investigação: intervalo de tempo (em dias) entre a data da investigação e a data da notificação.

- Oportunidade de digitação: intervalo de tempo (em dias) entre a data da digitação e a data da notificação.

- Oportunidade de encerramento: intervalo de tempo (em dias) entre a data de encerramento e a data da notificação.

O parâmetro adotado para avaliação de oportunidade foi de 90% dos casos notificados em até sete dias após a data do início dos sintomas, 90% com investigação iniciada e digitada em até sete dias a partir da notificação e, para encerramento, 80% dos casos encerrados em até 60 dias a partir da notificação. Os registros que apresentaram dados inconsistentes ou com erros de digitação foram excluídos da análise.

Sensibilidade

A sensibilidade é relacionada à proporção de casos de uma doença (ou outro evento sanitário) descoberta pelo sistema de vigilância, e pela habilidade de descobrir surtos, inclusive a habilidade para monitorar mudanças ao longo do tempo no número de casos (CDC, 2001). Quanto maior a sensibilidade, maior é a capacidade do sistema de detectar casos verdadeiros do evento.

Foram comparados os bancos do Sinan e do CEVESP - Central de Vigilância de Emergência em Saúde Pública/SP- e utilizados os dados secundários das notificações de casos confirmados de gestantes, pois são obrigatórias nos dois sistemas. O cálculo de sensibilidade utilizado foi $\frac{\text{casos confirmados notificados no SINAN}}{\text{casos confirmados notificados} + \text{casos confirmados não notificados}} \times 100$.

Representatividade

A representatividade refere-se à descrição precisa da ocorrência de um evento sanitário ao longo do tempo e sua distribuição na população por lugar e pessoa (CDC, 2001). Para a avaliação da representatividade do sistema de vigilância, foi realizada uma descrição dos casos de Zika conforme tempo, lugar e pessoa.

Valor Preditivo Positivo (VPP)

O VPP é a proporção de casos notificados que, de fato têm o evento sanitário sob vigilância. Valores baixos de VPP podem originar a investigação de casos falso-positivos, ou ainda, pseudo-surtos, que desencadeiam intervenções desnecessárias. Um sistema com um VPP alto origina menor desperdício de recursos (CDC, 2001). Para determinação do VPP, foi determinada a proporção de casos de Zika identificados

como verdadeiros (suspeitos confirmados por laboratório), ou seja, apresentaram o resultado do exame RT-PCR positivo, em relação ao total de casos notificados como suspeitos de Zika que realizaram confirmação laboratorial por RT-PCR, com coleta de amostra em período adequado, conforme protocolo.

Utilidade do sistema

A utilidade é relacionada ao cumprimento dos objetivos propostos pelo sistema de vigilância, considerando o efeito do sistema em decisões de política e programas de prevenção e controle de doenças (CDC, 2001). Para a avaliação da utilidade, foi observado se o sistema de vigilância atende/cumprir os objetivos propostos.

4 | RESULTADOS

4.1 Descrição do sistema

No estado de São Paulo, além do Sinan, os registros dos casos suspeitos de doença aguda pelo vírus Zika também podem ser feitos na página do CEVESP (<http://cevesp.saude.sp.gov.br>), um instrumento que possibilita o acompanhamento dos sinais e sintomas pelos municípios e GVE, de forma a subsidiar o encerramento das notificações. Para gestantes, óbitos e manifestações neurológicas este registro é obrigatório (CVE, 2016).

Para que os casos sejam notificados, são utilizados formulários padronizados como os instrumentos de coleta de dados do Sinan. A notificação dos casos é realizada por meio da Ficha de Notificação/Conclusão do Sinan e o código do CID-10 utilizado é A92.8 (outras febres virais especificadas transmitidas por mosquitos).

No ano de 2016, o banco do Sinan totalizou 10.142 notificações de casos de ZIKV, sendo 4.155 confirmados, no estado de São Paulo.

4.2. Atributos qualitativos

Simplicidade

A DZV é uma doença nova, que foi inserida como doença de notificação compulsória em fevereiro de 2016. Ainda não havia vigilância da doença, logo, não havia um sistema de notificação para ela. A ficha de notificação do Sinan não é específica, contém os atributos comuns a todos os agravos, tais como, dados gerais sobre o agravo e unidade notificadora e dados do paciente. A ficha possui 55 campos de preenchimento, que corresponde a 43 variáveis.

As definições de caso (suspeito, confirmado e descartado) são de fácil aplicação e compreensão. A utilização do Sinan é considerada um processo simples, pois possui fácil interface e operacionalização, é um método ágil e eficaz de gerenciar os dados, e demanda pouco tempo gasto para digitar e transferir os dados, devido à ficha

simplificada. Frente a todas essas informações, o sistema de vigilância do ZIKV foi considerado simples.

Flexibilidade

Apesar de não ter ocorrido mudanças no sistema no período estudado, o sistema pode ser considerado flexível, pois adaptou-se bem às demandas que essa nova doença trouxe.

Qualidades dos dados

- Completitude

A completitude foi avaliada por meio do banco de dados gerado pelas informações do Sinan e totalizou 40 campos analisados. Destes 40 campos, 65% tinha completitude excelente, 7,5% regular e 27,5% completitude ruim.

As variáveis da ficha de notificação que apresentaram 100% de completitude foram: Número da notificação, Tipo de notificação, UF da Notificação, Unidade de saúde notificante, Data dos primeiros sintomas, Nome do paciente, Idade, País de residência e País do local provável de infecção.

As variáveis que tiveram classificação ruim foram:

- Obrigatórias: “O caso é autóctone do município de residência?”; UF do local provável da fonte de infecção; e Município do local provável da fonte de infecção.

- Essenciais: distrito de residência; bairro de residência; complemento; ponto de referência da residência; CEP de residência; distrito do LPI; bairro do LPI; e doença relacionada ao trabalho.

- Consistência dos dados

Na análise, as variáveis escolhidas que não apresentaram inconsistência foram: caso notificado do sexo masculino com campo sobre gestação preenchido, classificação final conforme critérios da definição de caso, município do local provável da fonte de infecção (LPI) diferente do município da residência em casos autóctones e evolução do caso como cura com data de óbito preenchida.

Na análise das outras variáveis, verificou-se que 0,32% das notificações tinham datas de notificação menor que a data do início dos sintomas. Já a idade, não correspondeu à data de nascimento em 0,59% das notificações. Dos casos confirmados por laboratório, 17% não tinham resultado reagente para Zika no laboratório de referência e não havia o resultado no campo de observações da ficha de notificação (tabela 1).

- Duplicidade

Na análise, foram avaliadas as notificações com duplicidade do mesmo indivíduo

que tinham o mesmo número ou números diferentes do Sinan. Dos 10.142 casos notificados, 101 indivíduos tinham duplicidade, sendo que dois estavam triplicados e um quadruplicado. A duplicidade foi de 1%, sendo considerado aceitável.

Inconsistências	Nº	%	Classificação
Data de notificação < data do início dos sintomas	33	0,32	Aceitável
Data de nascimento e idade	60	0,59	Aceitável
Exames específicos e Confirmação laboratorial	209	17	Ruim

Tabela 1 – Distribuição das inconsistências nas notificações do sistema de vigilância de Zika Vírus e classificação, São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17.

Aceitabilidade

O sistema apresentou regular aceitabilidade por parte dos usuários, quando avaliado de forma indireta, pois apenas 65% dos campos tinham completude excelente.

Do intervalo entre a data de investigação e encerramento dos casos no período do estudo, 60% foram encerrados em até 60 dias após a data da notificação, com mediana de 45 dias (mínimo de 0 e máximo de 385 dias). Apesar de mais da metade ser oportuno, alguns casos foram encerrados um ano depois. Isso foi semelhante ao intervalo entre a data de notificação e data da digitação, que apresentou mediana de 11 dias (mínimo de 0 e máximo de 353), onde alguns casos foram digitados um ano ou mais depois.

O intervalo de tempo entre a data dos primeiros sintomas e a data de notificação teve mediana de três dias, em um intervalo de 0 a 322 dias. O intervalo de tempo entre a investigação e a notificação teve mediana de 0 dia (intervalo de 0 a 249 dias).

Estabilidade

O sistema de vigilância do ZKV no estado de São Paulo permaneceu operante durante toda a avaliação, logo, poder ser avaliado como estável.

4.3. Atributos quantitativos

Oportunidade

A tabela 2 mostra a porcentagem dos intervalos analisados para o atributo de oportunidade. A notificação não foi oportuna, pois apresentou 81,8% dos casos notificados em até sete dias do início dos sintomas. A investigação foi oportuna, pois apresentou 97,8% das notificações investigadas em até sete dias após a notificação. A digitação foi não oportuna, pois apresentou apenas 4,2% das notificações digitadas em até sete dias após a notificação. E o encerramento também não foi oportuna, pois

61,9% das notificações foram encerradas em até 60 dias da data da notificação.

Oportunidade	%	Classificação
Data de início dos sintomas e data da notificação	81,8	Não oportuno
Data investigação e data notificação	97,8	Oportuno
Data de notificação e data da digitação	4,2	Não oportuno
Data da notificação e data de encerramento	61,9	Não oportuno

Tabela 2 – Taxa das oportunidades nas notificações do sistema de vigilância de Zika Vírus e classificação, São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17.

Sensibilidade

Como a notificação de ZIKV é obrigatória tanto no Sinan como no CEVESP, o número de casos confirmados de gestantes deve ser igual nos dois sistemas. Quando se analisada o número total de casos confirmados em gestantes, a sensibilidade do sistema de vigilância do ZIKV é de 93,1%. A sensibilidade do Sinan aumentou ao longo do ano, com 68,3% em janeiro e 400% em dezembro, pois totalizou mais casos do que o CEVESP (Tabela 3).

Mês	Casos confirmados		Sensibilidade
	SINAN	CEVESP	
Janeiro	54	79	68,30%
Fevereiro	200	259	77,20%
Março	181	213	84,90%
Abril	169	173	97,60%
Mai	90	64	140,60%
Junho	19	7	271,40%
Julho	11	7	157,10%
Agosto	5	4	125,00%
Setembro	13	3	433,30%
Outubro	5	1	500,00%
Novembro	5	1	500,00%
Dezembro	4	1	400,00%
Total	756	812	

Tabela 3 – Sensibilidade do sistema de vigilância epidemiológica de Zika vírus no estado de São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17.

Representatividade

No ano de 2016, foram notificados 10.142 casos de doença aguda pelo vírus Zika ou doença aguda pelo vírus Zika em gestante, com 4.155 casos confirmados. No período do estudo, 3.073 casos confirmados (73,96%) eram do sexo feminino.

Em relação à faixa etária, os casos confirmados tiveram mediana de 33 anos, variando entre 0e 89 anos. A faixa etária com maior número de casos foi de 20 a 29

anos (tabela 3).

Faixa etária	Nº	%
< 1 mês	28	0,67
1 mês a 1 ano	22	0,53
1 a 9 anos	193	4,65
10 a 19 anos	457	10,99
20 a 29 anos	1.041	25,05
30 a 39 anos	955	23
40 a 49 anos	625	15,04
50 a 59 anos	498	11,99
60 a 69 anos	241	5,8
>70 anos	95	2,28
Total	4.155	100

Tabela 3 – Distribuição da frequência dos casos confirmados de Zika vírus segundo faixa

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17

Dos casos confirmados, 756 eram gestantes, com o maior número de casos no 3º trimestre de gestação (tabela 4).

Situação Gestacional	Nº	%
1º trimestre	172	4,1
2º trimestre	264	6,4
3º trimestre	309	7,4
Idade gestacional ignorada	11	0,3
Não	1.788	43,0
Não se aplica	1.430	34,4
Ignorado	181	4,4
Total	4.155	100,0

Tabela 4 – Situação gestacional dos casos confirmados de Zika, Estado de São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17

Os casos confirmados de Zika ocorrem em várias regiões do estado, como pode ser observado na figura 1. No total, são 136 municípios distribuídos em 24 GVE. O GVE de Ribeirão Preto foi o que apresentou mais casos confirmados, num total de 1.580 casos.

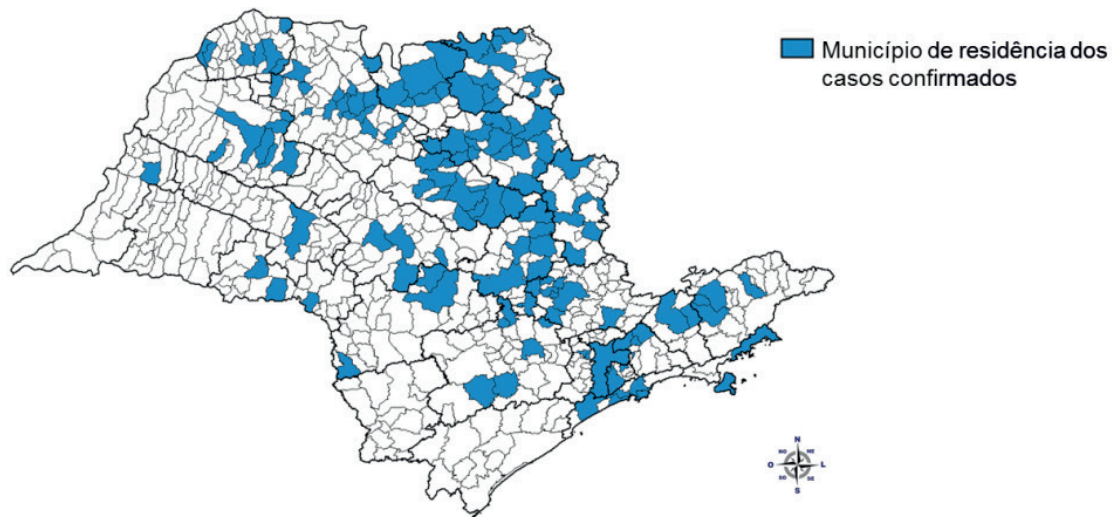


Figura 1 – Distribuição dos casos confirmados de Zika vírus segundo o município de residência e GVE, Estado de São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17

Em relação à classificação do local provável de infecção, 93,29% dos casos eram autóctones e apenas 4,74% eram importados. Dos casos importados, dois eram da Venezuela e o restante de outros estados brasileiros.

O critério de confirmação dos casos de Zika pode ser por laboratório ou clínicoepidemiológico. Dos 4.155 casos confirmados, 28% foi por critério laboratorial e 72% por clínicoepidemiológico. Sobre as informações da evolução dos casos confirmados, 3.493 (84,06%) evoluíram para cura, um (0,02%) para óbito por outras causas e ignorado/em branco foram 661 (15,90%).

Valor Preditivo Positivo (VPP)

Os maiores valores preditivos positivos dos casos de Zika foram observados no primeiro semestre do ano, conforme o padrão sazonal do *Aedes aegypti*, onde ocorrem maior circulação e transmissão de arboviroses (figura 2).

Os casos de Zika notificados no Sinan que realizaram exame RT-PCR e tiveram diagnóstico laboratorial reagente para Zika, nos meses de janeiro a maio apresentaram VPP variando entre 33,3% e 43,9%.

No segundo semestre, o VPP diminuiu pela metade, conforme esperado para períodos de menor incidência de *Aedes aegypti*.

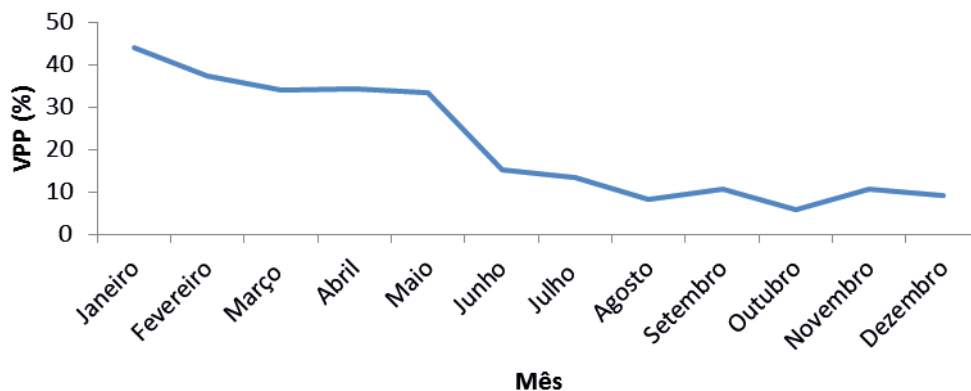


Figura 2 – Valor Preditivo Positivo do sistema de vigilância epidemiológica de Zika vírus no estado de São Paulo, 2016.

Fonte: CVE/SES/SP - Sinan Net, 01/03/17

4.4. Utilidade do sistema

O sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV é novo e ainda não possui formalmente objetivos propostos, porém foi avaliado como útil, pois fornece dados que permite descrever o perfil da doença em todo estado, o que torna possível a detecção precoce da ocorrência da doença e adoção de medidas de controle; e fornece dados que possibilitam acompanhar a curva epidêmica da doença, identificando área de maior ocorrência de casos de Zika e grupos mais acometidos, visando controlar a transmissão em curso. Porém, como a vigilância epidemiológica do ZIKV ainda é recente, não há dados para comparação.

5 | DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Apesar da existência de subnotificação e de infecções assintomáticas, os dados do sistema de vigilância são, em geral, considerados adequados para orientar as ações de controle da doença. Entretanto, a análise do banco de dados do Sinan evidenciou que o preenchimento inadequado da ficha de notificação pode comprometer a qualidade e confiabilidade dos dados da vigilância.

O Sistema de Vigilância Epidemiológica do ZIKV no ESP, segundo seus atributos qualitativos, pode ser considerado: simples; flexível; com completude ruim nas variáveis obrigatórias sobre o caso ser autóctone ou não, UF e município da LPI; consistência de dados ruim em relação ao critério de definição de confirmado por laboratório; duplicidade aceitável e aceitabilidade regular.

Em relação à completude, o não preenchimento dos campos sobre o LPI pode dificultar ou atrasar as atividades de controle da doença. Esses campos obrigatórios são de extrema importância para a vigilância e devem ser preenchidos corretamente.

A aceitabilidade foi avaliada conforme a completude e oportunidade de algumas informações. Apenas 65% dos campos tiveram completude excelente. O intervalo entre a data de investigação e encerramento dos casos e o intervalo entre a data de notificação e data da digitação apresentaram casos com intervalo igual ou maior a um ano. Isso pode ter acontecido por erro na digitação ou pela demora real, porém ambos acarretam consequências nas atividades da vigilância, problemas nas análises epidemiológicas da doença, ou atraso nas atividades de controle da doença.

Segundo os atributos quantitativos, o sistema pode ser considerado: oportuno apenas para a oportunidade de investigação; sensível; ainda não representativo da população, devido a poucos dados de comparação, entretanto, é capaz de demonstrar a ocorrência e distribuição da doença segundo pessoa, tempo e lugar; é estável e é útil, pois consegue responder aos objetivos que uma vigilância epidemiológica de arbovirose demanda. A não oportunidade das informações não deveria ocorrer, principalmente em casos de doenças emergentes. A correção disso deve ser trabalhada com os municípios, pois pode dificultar ou atrasar as atividades de controle da doença.

Não ter uma ficha de notificação específica para o ZIKV dificulta a obtenção de informações. Tendo as informações necessárias na ficha facilita a vigilância local na investigação dos casos. No caso do sistema de vigilância do ZIKV, a ficha atual não contempla informações importantes como dados laboratoriais, dados clínicos, dados de hospitalização, informações de deslocamento, dados de diagnósticos diferenciais e investigação de óbito, além dos casos específicos, como gestantes, casos de microcefalia e de pacientes manifestações neurológicas.

A recente entrada do ZIKV desafia médicos, profissionais da saúde e pesquisadores para a necessidade de uma investigação ativa e contínua acerca dos sintomas e sorologia específicos, dos vetores, dos agentes etiológicos e dos fatores ambientais e sociais que podem estar associados às epidemias e ao surgimento de novos casos. Dessa forma, faz-se necessário o fortalecimento da vigilância epidemiológica da doença, a fim de direcionarmos métodos de controle e prevenção no estado. Por isso, a avaliação do sistema de vigilância epidemiológica do ZIKV deve ser periódica, para contribuir como progressivo aprimoramento do sistema e de sua utilidade.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Perguntas e Respostas**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/perguntas-e-respostas-zika>. Acesso em 31 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Dengue. **Protocolo para implantação de unidades sentinelas para Zika vírus**. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/14/Protocolo-UnidadesSentinela-Zika-v--rus.pdf>. Acesso em 20 dez 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016**: Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências.

Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília; 2016. Seção 1:23.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde, Secretária de Atenção à Saúde. **Diretrizes Nacionais da Vigilância em Saúde**. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pacto_saude_volume13.pdf. Acesso em 02 jan. 2017.

CDC 2001. **Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group**. MMWR Recomm Rep, 50, 1-35; quiz CE31-37.

CVE. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. **Nota Técnica Nº 3: Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Estado de São Paulo**. São Paulo, 2016.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS, Informações de Saúde, Demográficas e Socioeconômicas. **População Residente**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/poptSP.def>. Acesso em 10 fev. 2017.

FOY, B.D. et al. **Probable non-vector-borne transmission of Zika virus**. Emerg Infect Diseases, Colorado, v. 17, n.5, p. 880-2, 2011.

GOURINAT, A. et al. **Detection of Zika Virus in Urine**. Emerg Infect Dis., Colorado, v. 21, n. 1, p. 84-86, 2015.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Doença do vírus Zika**. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/pt/>. Acesso em 31 out. 2016.

MICROCEFALIA POSSIVELMENTE ASSOCIADA AO VÍRUS ZIKA: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Maricelia Maia de Lima

Universidade Estadual de Feira de Santana,
Bahia.

Secretaria Municipal de Feira de Santana, Bahia.

Erenilde Marques de Cerqueira

Universidade Estadual de Feira de Santana,
Bahia.

Hélvia Maia de Lima Cerqueira

Universidade Estadual de Feira de Santana,
Bahia.

Maria Aparecida Oliveira Lima

Universidade Estadual de Feira de Santana,
Bahia.

Rivaldo Venâncio da Cunha

Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

Luiz Carlos Junior Alcântara

Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

RESUMO: Em 2015, o Ministério da Saúde (MS) emitiu um alerta sobre surto de microcefalia em Pernambuco possivelmente associado à infecção pelo vírus zika (ZIKV) em gestantes. Objetivo do estudo foi descrever um caso de recém-nascido (RN) com microcefalia e outras alterações neurológicas compatíveis com ZIKV, Feira de Santana-BA, 2015. Estudo de caso através do acompanhamento da mãe do RN no parto e pós-parto, coletada amostra de sangue e dados de prontuários. Genitora na terceira gestação, secundípara, 25 anos, apresentou

rash cutâneo na 8ª semana de gestação (SG). Na 29ª SG a ultrassonografia (USG) morfológica evidenciou má formação fetal, calota craniana com contornos diminuídos e relação ventrículo/hemisfério cerebral anormal devido à ventriculomegalia unilateral direita e perímetro cefálico (PC) abaixo de - 3 desvios padrão para a idade gestacional, indicando microcefalia severa. Os exames maternos apresentaram IgM não reagente e IgG reagente para rubéola, toxoplasmose, herpes 1 e 2, parvovírus B19 e IgM e IgG não reagentes para citomegalovírus. O IgM para dengue não reagente e IgG para ZIKV reagente. Parto cesáreo, na 40ª SG, a termo, feminino, peso ao nascer: 2.775g, estatura: 49 cm, PC 25 cm, PT: 36 cm, Exames do RN: rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, parvovírus B 19, herpes 1 e 2 IgM não reagentes, e ZIKV RT-qPCR não reagente. USG Transfontanela evidenciou ventrículos cerebrais com dilatação bilateral e focos de calcificações. Conclusão: A microcefalia e outras alterações neurológicas no RN foram compatíveis com infecção congênita pelo ZIKV e a dificuldade de acesso ao diagnóstico laboratorial foi um fator limitante.

PALAVRAS-CHAVE: Virus zika, gestante, recém-nascido e microcefalia.

ABSTRACT: In 2015, the Ministry of Health (MS) issued an alert on microcephaly outbreak

in Pernambuco possibly associated with zika virus (ZIKV) infection in pregnant women. The objective of the study was to describe a case of newborn (NN) with microcephaly and other neurological alterations compatible with ZIKV, Feira de Santana-BA, 2015. Case study through the follow-up of the mother of the newborn at birth and postpartum, collected blood sample and medical records. Genitora in the third gestation, secundípara, 25 years old, presented skin rash at the 8th week of gestation (SG). In the 29th SG, morphological ultrasonography (USG) revealed poor fetal formation, reduced skull contour and abnormal ventricular / cerebral hemisphere ratio due to right unilateral ventriculomegaly and cephalic perimeter (PC) below - 3 standard deviations for gestational age, indicating microcephaly severe Maternal exams presented non-reactive IgM and IgG reagent for rubella, toxoplasmosis, herpes 1 and 2, parvovirus B19 and non-cytomegalovirus IgG and IgG. IgM for non-reactive dengue and IgG for reactive ZIKV. CPR, rubella, toxoplasmosis, cytomegalovirus, parvovirus B 19, herpes simplex virus, herpes simplex virus, and herpes simplex virus. 2 non-reactive IgM, and non-reactive ZIKV RT-qPCR. USG Transfontanela showed cerebral ventricles with bilateral dilatation and foci of calcifications. Conclusion: Microcephaly and other neurological abnormalities in the newborn were compatible with congenital ZIKV infection and the difficulty to access the laboratory diagnosis was a limiting factor.

KEYWORDS: Virus zika, pregnant, newborn and microcephaly.

1 | INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus do gênero *Flavivírus*, família *Flaviviridae* (GUBLER et al., 2007) identificado pela primeira vez em 1947 na Floresta Zika em Uganda (DICK et al., 1952).

A partir de 1960, casos humanos esporádicos foram relatados na Ásia e África (HAYES, 2009). O primeiro surto de ZIKV fora dessas regiões ocorreu em 2007, na Ilha Yap na Micronésia ao sudoeste do Oceano Pacífico (DUFFY, 2009). Outro grande surto foi registrado na Polinésia Francesa entre outubro de 2013 a março de 2014 (CAO-LORMEAU et al., 2014; MUSSO et al., 2014).

Até o momento, são conhecidas e descritas duas linhagens do vírus, sendo uma africana e outra asiática. O vírus é transmitido ao homem através da picada de um mosquito do gênero *Aedes*, entretanto, transmissões através de transfusão sanguínea (MUSSO et al., 2014), sexual (FOY et al., 2011) e perinatal (BESNARD et al., 2014) já foram reportadas.

A possibilidade de outras formas de transmissão do ZIKV pode em parte explicar a rapidez da disseminação da doença no Brasil, superando o poder de propagação de outros arbovírus como o da dengue e da chikungunya. Estima-se que mais de 1 milhão de brasileiros tenham sido infectados pelo ZIKV em 2015 (SANTOS et al., 2016), refletindo a capacidade do vírus de causar surtos em larga escala onde o vetor

está presente.

Os primeiros casos confirmados de zika no Brasil ocorreram em abril de 2015, no estado da Bahia (CAMPOS et al., 2015) e no Rio Grande do Norte (ZALUCA et al., 2015), no entanto, existe a possibilidade do vírus ter entrado no país em 2013 durante os grandes eventos esportivos como a Copa das Confederações. (FARIA et al., 2017). Portanto, o fato do ZIKV provocar um quadro clínico semelhante às outras arboviroses, possivelmente pode ter contribuído para a disseminação “silenciosa” do vírus e conseqüentemente uma demora na identificação etiológica da doença no país.

Estima-se que apenas 18% dos infectados apresentam manifestações clínicas, sendo as mais comuns: febre baixa ou afebril, exantema maculopapular, prurido, artralgia, edema periarticular, mialgia, dor de cabeça, conjuntivite, dor retro orbitária, linfonodomegalia, úlceras orais, astenia, náuseas, vômitos e diarreia. Complicações neurológicas têm sido relatadas, incluindo a Síndrome de Guillain–Barré e casos de microcefalia. Os sintomas aparecem até, aproximadamente, seis dias após o contato com o vírus e pode durar até 12 dias, média de sete dias (IOOS et al., 2014, ZAMMARCHI et al., 2015).

Em outubro de 2015, ao perceber o aumento de casos de microcefalia em recém-nascidos de mães que relataram ter apresentado uma doença exantemática nos primeiros meses da gestação, as autoridades do estado de Pernambuco notificaram o Ministério da Saúde (MS), a ocorrência de um surto de neonatos microcefálicos na região.

A partir desse alerta e com a constatação das primeiras evidências científicas de que o vírus zika era causador do problema, o MS declarou situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e iniciou uma investigação, a fim de verificar a hipótese de que a infecção pelo ZIKV poderia ser a causa desse surto. Diante da gravidade e magnitude do problema em 29 de novembro de 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) mudou a classificação considerando o evento como de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (BRASIL, 2015).

No decorrer das investigações outras evidências foram reforçando essa hipótese, a exemplo da identificação do genoma do vírus Zika (utilizando o ensaio de reação em cadeia da transcrição reversa-polimerase) em amostras de líquido amniótico de duas mulheres grávidas com fetos microcefálicos na Paraíba (MELO et al., 2016) e a constatação da presença do ZIKV em sangue e tecidos de um bebê que faleceu no estado do Ceará e a detecção do genoma do vírus Zika nas amostras de sangue e tecido de um recém nascido com microcefalia que morreu cinco minutos após o nascimento (Mlakar et al, 2016)

Após o aumento na prevalência de microcefalias no Brasil e a possível associação com infecção pelo vírus Zika durante a gestação, as autoridades da Polinésia Francesa iniciaram um estudo retrospectivo sobre o surto de Zika ocorrido na região entre 2014 e 2015 e os resultados mostraram um aumento incomum de pelo menos de 17 casos de malformações do Sistema Nervoso Central em fetos e recém-nascidos ocorridos

durante o surto. Apesar de nenhuma das gestantes relatarem sinais de infecção pelo vírus Zika, em quatro testadas foram encontrados anticorpos (IgG) para flavivírus em sorologia, sugerindo infecção assintomática (ECDC, 2015).

A partir da confirmação do surto da doença, principalmente na região nordeste do Brasil, o que se observou foi um aumento na incidência de microcefalia, em relação ao esperado. Desta forma, a relação geográfica e temporal entre esses eventos nesses estados com transmissão autóctone confirmada, passou a indicar cada vez mais, a provável relação causal entre ZIKV em gestantes e ocorrência de microcefalia em recém-nascidos.

A detecção do RNA viral pela técnica de RT-PCR para ZIKV em líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical e tecido cerebral (MELO et al., 2016) reforçou a hipótese de que o ZIKV é capaz de infectar e atravessar a barreira placentária podendo, então, acometer o tecido nervoso em formação e provocar microcefalia e/ou outras alterações neurológicas ao feto. Tal constatação representa um marco para a comunidade científica brasileira e mundial diante da magnitude do problema.

A infecção pelo vírus Zika durante a gravidez pode estar associada com consequências graves, incluindo morte fetal, insuficiência placentária, redução do crescimento fetal e lesões do sistema nervoso central (SNC) (BRASIL, et al., 2016).

A microcefalia é uma condição em que uma criança apresenta a medida da cabeça substancialmente menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. A microcefalia é um sinal clínico e não uma doença. Os recém-nascidos (RNs) com microcefalia correm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo também desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais (BRASIL, 2017).

A microcefalia tem sido associada a uma série de fatores, como a desnutrição da mãe, uso de drogas, anormalidades e síndromes metabólicas e/ou genéticas, agressões ambientais e causas ainda desconhecidas infecções durante a gestação pelo vírus da rubéola, citomegalovírus, herpes I e II, toxoplasmose e mais recentemente o ZIKV.

Após as recomendações iniciais estabelecidas pelo MS para a notificação de casos suspeitos de microcefalia, em março de 2016 o MS alinhado com as orientações da OMS, recomendou uma nova definição com padrão internacional para microcefalia a ser adotadas para crianças a termo onde as medidas de 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos (BRASIL, 2016). No entanto, em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de InterGrowth para ambos os sexos (OMS, 2016; INTERGROWTH-21ST, 2016). Nessa nova tabela de referência, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência será 30,24 cm para meninas e 30,54 cm para meninos e a medida deve ser aferida com a maior precisão possível. (BRASIL, 2017).

Portanto, o ponto de corte para microcefalia segundo a OMS é um perímetro cefálico inferior a -2 desvios-padrão e microcefalia grave aquele que apresentar um

perímetro cefálico inferior a -3 desvios padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo. (BRASIL, 2017)

Além da microcefalia congênita, uma série de manifestações, incluindo desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, como problemas de deglutição, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares, e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem têm sido relatadas entre neonatos que foram expostos ao vírus Zika durante a gestação (FALUYI et al., 2016; MO, ALFEREZ SALADA, TAMBYAH, 2016)

O MS considera caso confirmado de Síndrome Congênita pelo ZIKV (SZC) aquele que apresente sinais e sintomas (clínicos ou em exames de neuroimagem) compatíveis infecção pelo vírus Zika, e que o RN apresente resultado positivo para o vírus Zika no teste em amostra do RN, se cumprida as exigências de (coleta até o 8º dia de vida, tipo de material, processamento etc.) e que tenha resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos 1 STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, CMV ou HSV) em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) e que apresente dois ou mais dos sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico) (BRASIL, 2017).

Até o momento não se conhece o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do vírus zika.

O diagnóstico laboratorial específico para ZIKV é bastante complexo não só pelo curto período de viremia da infecção, bem como pela circulação simultânea de outros arbovírus no país, em especial o vírus da dengue (flavivírus) que além de produzir sinais e sintomas semelhantes aos da zika o risco dos testes sorológicos produzirem reação cruzada com outros flavivírus é muito frequente. Desta forma, um resultado positivo para vírus Zika não elimina a possibilidade de infecção por outros flavivírus (BRASIL, 2017).

O diagnóstico laboratorial pode ser por biologia molecular (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-qPCR), que é considerado o padrão ouro, ou pela detecção de anticorpos anti IgM e IgG contra o vírus por sorologia, porém o acesso aos testes ainda é limitado. (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014).

A cocirculação, a possibilidade de coinfeção, o desconhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde e a perda de oportunidade de coletar amostras de sangue nas pessoas acometidas no momento adequado (fase aguda) são fatores que dificultam o diagnóstico etiológico dessas arboviroses e portanto, um grande desafios a ser superado.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um relato do caso de uma gestante, cujo conceito apresenta diagnóstico de microcefalia fetal na 29ª semana de gestação. Realizado entrevista

com mãe e coletado dados do prontuário. Realizado acompanhamento do caso durante a gestação, parto e pós-parto. Feito coleta de amostras de sangue da Mãe e do RN no momento do parto para pesquisa de vírus zika (RT-PCR) e após o parto IgG materno e do RN. Realizado Ultrassonografia Transfontanela (USTF) e Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC) da criança após o nascimento e avaliação clínica multidisciplinar e do desenvolvimento neuropsicomotor da criança. O estudo foi realizado no município de Feira de Santana que está situada a 110 Km de distância da capital baiana e apresenta clima semiárido, com população de 617.528 habitantes (IBGE, 2015). Foi o primeiro município do Brasil a confirmar a transmissão autóctone do vírus chikungunya em 2014 com genótipo de linhagem africana. Portanto, nos anos seguintes (2015 e 2016) o município apresentava um cenário de cocirculação do ZIKV e CHIKV simultaneamente.

3 | RESULTADOS

Gestante com 25 anos de idade, parda, lavradora, estudou até o ensino fundamental, sem relato de comorbidades, nega uso de fumo, álcool e drogas durante a gestação. Terceira gestação, segundo parto e um aborto prévio. Realizou ultrassonografias obstétricas (USG) na 9^a, 13^a e 20^a semana de gestação (SG) e todos os exames de imagem foram normais e não apresentaram alterações no feto e nos anexos embrionários. Ao iniciar o pré-natal, relatou ter apresentado *rash* cutâneo pruriginoso difuso na 8^a SG que evoluiu para cura espontânea após três dias do início dos sintomas. Informa que não realizou exames específicos para Zikv no período de fase aguda da doença. Informou que o companheiro também apresentou exantema no mesmo período. Os exames maternos realizados na gestação para rubéola, toxoplasmose, sífilis, herpes 1 e 2 e parvovírus B19 apresentaram IgM não reagente e IgG reagente e IgM e IgG não reagentes para citomegalovírus.

Essas informações coletadas durante o pré-natal suscitou a necessidade da adoção de novas condutas terapêuticas, sendo solicitados novos exames sorológicos e de imagens e na 29^a SG a ultrassonografia (USG) morfológica evidenciou má formação fetal apresentando calota craniana com contornos diminuídos e relação ventrículo/hemisfério cerebral anormal devido à ventriculomegalia unilateral direita. As medidas do Perímetro Cefálico (PC) evidenciaram que estavam abaixo de menos 3 desvio padrão para a idade gestacional e sexo, caracterizando como microcefalia grave (Figura 1).



Figura 1. O RN apresenta características fenotípicas (PC=25 cm) desproporção craniofacial, proeminência occipital externa (foto à esquerda). Achados clínicos compatíveis com Síndrome da Zika Congênita (SZC) presumida, Feira de Santana, 2016.

Fonte: Foto autorizada

Os resultados dos exames da mãe de amostras coletadas no momento do parto mostraram que todas as sorologias para TORSCH foram IgM negativas, dengue e chikungunya com IgM não reagente e ZIKV não foi realizado pelo laboratório de referência em Saúde Pública do estado.

O parto cesáreo ocorreu na 40^a semana gestacional, o Apgar ao nascer foi de 7 no primeiro minuto e 9 no quinto minuto, peso de 2.775g, estatura de 49 cm e PC de 25 cm, sendo confirmada a microcefalia grave. Após o nascimento a ultrassonografia Transfontanela (USGTF) evidenciou imagens hipercóicas dispersas indicando focos de calcificações puntiformes periventriculares na região dos cornos anteriores dos ventrículos laterais e assimetria do corno anterior do ventrículo lateral esquerdo que se encontrava ectasiado e medido 10 mm. A tomografia computadorizada de crânio (TCC) também apontou atrofia cerebral presença de calcificações com imagem anecoica em região dos ventrículos cerebrais, com dilatação ventricular bilateral compatível com alterações observadas nas infecções congênitas pelo vírus zika.

No acompanhamento a criança apresentou tremores em extremidades evoluindo com crises convulsivas sucessivas e secundárias a microcefalia e com comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor. Outras alterações foram detectadas como cardiopatia congênita, hérnia umbilical, e alterações oftalmológicas com epitelioptia macular em ambos os olhos.

Os resultados dos exames do RN das amostras de sangue coletadas logo após o nascimento apresentaram os seguintes resultados: rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, parvovírus B 19 e herpes 1 e 2 IgM não reagentes, chikungunya RT qPCR indetectável e sorologia IgM não reagente, RT-qPCR para vírus dengue indetectável e sorologia IgM não reagente, RT-qPCR para vírus zika indetectável.

A amostra de sangue da mãe do RN coletadas após o parto para pesquisa de anticorpos Anti-IgG para o ZIKV evidenciaram IgG positivo na mãe e negativo no RN.

4 | DISCUSSÃO

O ano de nascimento do recém-nascido com microcefalia, apresentado neste estudo coincide com o período em que o município de Feira de Santana, Bahia registrou um aumento significativo no número de casos novos de microcefalia documentados nos Sistemas de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) e no sistema de Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) do município. **(FEIRA DE SANTANA, 2016)**.

O início dos sintomas da doença exantemática relatada pela mãe também coincide com o ano em que se registrou uma epidemia de zika com 1.563 notificados (FEIRA DE SANTANA, 2015). Portanto, os dados apontam uma associação temporal entre a epidemia de zika em 2015 e o aumento de recém-nascidos microcefálicos no ano subsequente. Essa mesma tendência foi observada em outros estados da região nordeste do Brasil onde se verificou a circulação do vírus zika (SANTOS et al, 2016).

As condições socioeconômicas e demográficas maternas evidenciadas neste caso mostra que a mãe possui baixa escolaridade, se autodeclara de cor preta, se encontra desempregada, não possui casa própria e renda familiar é de apenas um salário mínimo. Portanto, o caso aqui relatado se assemelha a muitos outros já documentados no Brasil, sobretudo na região nordeste (epicentro da epidemia de microcefalia) onde as famílias vivem em um contexto de vulnerabilidades e desigualdades sociais. (DINIZ, 2016).

Apesar do período embrionário ser considerado o de maior risco por conta das múltiplas complicações decorrentes de processo infeccioso, sabe-se que o sistema nervoso central permanece suscetível a complicações durante toda a gestação. Nesse caso específico os sinais e sintomas referidos pela mãe foi exantema, prurido, artralgia e que iniciaram no primeiro trimestre de gestação, período onde as lesões neurológicas podem ser mais graves, por conta de coincidir com o momento de formação do tubo neural do embrião.

Os resultados dos exames de imagem (USGTF e TCC) evidenciados nesse caso específico são compatíveis com outros estudos onde os principais achados em tomografia computadorizada cerebral (TCC) de recém-nascidos com SCZ incluem calcificações cerebrais (principalmente na junção cortical-branco da matéria branca), diminuição do volume cerebral com malformação do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia (principalmente colpocefalia, definida como aumento desproporcional dos chifres occipitais dos ventrículos laterais), hipoplasia do cerebelo e proeminente protuberância do osso occipital. ^{24,25,26}

Embora a microcefalia seja a consequência mais frequente do ZIKV evidenciadas em crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC) as complicações oftalmológicas e auditivas também já foram relatadas. Os achados otalmológicos incluem cicatrizes maculares, defeitos da retina, baixa acuidade visual, estrabismo e nistagmo.

No nosso estudo a avaliação oftalmológica do RN evidenciou epitelopatia macular em ambos os olhos com presença de catarata congênita. Dois artigos publicados

no Journal of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus (AAPOS) avaliaram a função visual entre lactentes com CZS suspeita e confirmada e descobriram que, a deficiência visual cortical pode ser a causa mais comum de cegueira entre crianças com SZC.

Outro estudo, que incluiu 32 crianças nascidas em Pernambuco, Brasil, de maio a dezembro de 2015 com infecção confirmada por ZIKV, encontrou deficiência visual em todos os pacientes. Do total de casos avaliados quatorze pacientes apresentaram dano no retino e/ou nervo óptico e tiveram neuroimagem ou anormalidades neurológicas detectadas no nascimento.

Ainda existem dados limitados sobre os achados oftalmológicos em bebês nascidos de mulheres com infecção por ZIKV durante a gravidez, são necessários mais estudos para compreender os achados oculares nos recém-nascidos com infecção congênita por ZIKV com e sem microcefalia. (Fonte)

Diante das malformações do desenvolvimento cortical que ocorrem na síndrome congênita do vírus Zika, uma consequência comum é a ocorrência de epilepsia, na forma de crises sutis, motoras focais ou, o mais comum, espasmos infantis, que são contrações bruscas e súbitas do corpo para frente, que se repetem em intervalos regulares (salvas), várias vezes ao dia e que acarretam choro e irritabilidade entre os espasmos. Outras crises também podem ocorrer, como crises crônicas localizadas em apenas um membro ou hemisfério, bem como crises generalizadas.

Os resultados dos exames laboratoriais e dificuldades para o diagnóstico etiológico se constituem em verdadeiros desafios para se comprovar a relação causal entre o vírus zika e microcefalia e/ou outras alterações congênitas em fetos e recém-nascidos provocadas pelo ZIKV como observado nesse caso.

Portanto, a junção dos dados clínicos maternos compatíveis com zika na gestação, a presença da microcefalia e outras alterações neurológicas no RN evidenciadas nos exames de neuroimagem que foram também compatíveis com a infecção pelo ZIKV, o descarte de outras infecções congênitas com sorologias negativas coletadas e avaliadas no pré-natal e após o parto, bem como a confirmação do IgG reagente no soro da mãe, são evidências que analisadas em conjunto sugerem que esse caso específico se trata de um provável caso de Síndrome da Zika Congênita (SZC).

5 | CONCLUSÃO

Os resultados sorológicos dos exames realizados pela mãe não apontaram outras infecções adquiridas durante a gestação que justifique as alterações neurológicas do sistema nervoso central e demais alterações observadas no recém-nascido.

As lesões envolvendo estruturas cerebrais observado nesse caso evidencia o neurotropismo do agente infeccioso causador da infecção, sendo compatível com infecção pelo ZIKV.

A avaliação oftalmológica apontou lesões oftálmicas características de infecção congênita incluindo as verificadas nos casos confirmados de SZC.

Portanto, diante das dificuldades de acesso ao diagnóstico laboratorial para ZIKV e levando em consideração a exclusão de outras infecções congênitas e a constatação de lesões cerebrais compatíveis com infecção pelo Zikv foi possível confirmar como um provável caso de SZC.

O diagnóstico laboratorial é um fator limitante e desafiador para diagnóstico etiológico da zika de forma rápida e eficiente, portanto, outros estudos devem ser realizados para a produção de testes diagnósticos oportunos, a fim de minimizar o sofrimento, sobretudo emocional e psicológico das famílias acometidas que não conseguem ter o diagnóstico da causa da microcefalia e/ou outras lesões cerebrais às quais seus filhos foram acometidos.

Dentre as medidas recomendadas o controle do vetor é uma das mais importantes para a prevenção da doença.

REFERENCIAS

Besnard, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill.** v. 19, n 13, 20751. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>. Acesso em: 20 de maio de 2016.

DICK, G. W; KITCHEN, S. F; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg**, v. 46,n 5, p. 509–520. 1952. Disponível em: [https://doi:10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi:10.1016/0035-9203(52)90042-4).

GUBLER J.D.; KUNO, G.; MARKOFF, L. Flaviviruses, in: Field Virology, Fifth Ed., pp. 1155–227, Chapter 34. 2007.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Med. Mal. Infectar**, v. 44, n 7, p. 302 – 307. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>. Acesso em: 02 de junho de 2016.

HYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n 9, p. 347-350. 2009. Disponível em: <https://doi: 10.3201/eid1509.090442>. Acesso em: 03 de junho de 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N. Engl. J. Med.** V. 360, p. 2536 – 2543. 2009. Disponível em: <https://doi: 10.1056 / NEJMoa0805715> pmid: 19516034 C. Acesso em: 01 de junho de 2016.

CAO-LORMEAU, V. M. et al. Vírus Zika, Polinésia Francesa, South Pacific, 2013. **Emerg. Infect. Dis**, v. 20, n 11, p. 1085 – 1086. 2014. Disponível em: <http:// doi: 10.3201 / eid2011.141380>. Acesso em: 30 de maio de 2016

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, (14) 20761. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>. Acesso em: 30 de maio de 2016.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg. Infect. Dis.** v. 17, p. 880–882. 2011. Disponível em: <http://doi:10.3201/eid1705.101939>. Acesso em: 10 de maio de 2016.

Besnard, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill.** v. 19, n 13, p. 20751. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>. Acesso em: 20 de maio de 2016.

SANTOS, D. N. et al. Documento de posição sobre a tríplice epidemia de Zika-Dengue-Chikungunya. **Observatório de Análise Política em Saúde**, 2016.

FARIA et al. Epidemiology of Chikungunya Virus in Bahia, Brazil, 2014-2015. **PLOS Currents Outbreaks**, n 1. 2016. Disponível em: <http://doi:10.1371/currents.outbreaks.c97507e3e48efb946401755d468c28b2>. Acesso em: 02 de junho de 2016.

MELO, A. S. O. et al. A infecção intra-uterina do vírus Zika causa anormalidades cerebrais do feto e microcefalia: ponta do iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 47, p. 6-7. 2016. Disponível em: <https://doi:10.1002/uog.15831> pmid: 26731034

Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Vírus Zika associado à microcefalia. **N Engl J Med** 2016; 374 : 951-8. doi: 10.1056 / NEJMoa1600651 . pmid: 26862926.

ECDC. RAPID RISK ASSESSMENT Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic - 24 November 2015 [Internet]. Stockholm: **Rapid Risk Assessment**; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>

ZAMMARCHI, Lorenzo et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 63, p. 32-35, 2015.

BRASIL, P et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro: preliminary report. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, March 8, p. 1-11, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional :procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, fev2014].

HAZIN, A. N. et al.. Microcephaly Epidemic Research Group. Resultados tomográficos computadorizados na microcefalia associados ao vírus Zika. **N Engl J Med** 2016; v. 359, p. 2193 – 5. Disponível em: <https://doi:10.1056 /NEJMc1603617> pmid: 27050112 .

ARAGÃO, MFV, et al. Características clínicas e neuroimagem (TC e MRI) descobertas em presumível infecção congênita relacionada ao vírus Zika e microcefalia: estudo retrospectivo de séries de casos. **BMJ**, v. 359 i1901. 2016 . Disponível em: <https://doi:10.1136 /bmj.i1901> pmid: 27075009 .

SZEJNFELD, P, S. O. et al. Anormalidades cerebrais congênitas e vírus Zika: o que o radiologista pode esperar ver de forma prenatal e pós-natal. **Radiologia**, v. 359, p. 203 – 18. 2016. doi: 10.1148 /

radiol.2016161584 pmid: 27552432.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia: versão 1.2. Brasília, 2016. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/ghl/resource/en/lil-773183>>. Acesso em: 1 nov. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

INTERGROWTH-21ST. Sobre INTERGROWTH-21st. c2009-2016. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>>. Acesso em: 19 nov. 2016.

ECDC. RAPID RISK ASSESSMENT Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic - 24 November 2015 [Internet]. Stockholm: **Rapid Risk Assessment**; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>

FALUYI, U. et al. Complications Associated with Zika Virus Infection: A Systematic Review Study. **American Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences**, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 151-161, 2016.

MO, Y.; ALFEREZ SALADA, B. M.; TAMBYAH, P. A. Zika virus: a review for clinicians. *British Medical Bulletin*, [S.l.], v. 119, p. 25-36, June 2016

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À ARBOVIROSES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Juliana Teixeira Jales Menescal Pinto

Hospital Universitário Onofre Lopes -
Universidade Federal do Rio Grande
Natal-RN

Leila Maria Araújo Vidal

Hospital Universitário Onofre Lopes -
Universidade Federal do Rio Grande
Natal-RN

Luciana Melo Ribeiro Rossiter Pinheiro

Hospital Universitário Onofre Lopes -
Universidade Federal do Rio Grande
Natal-RN

RESUMO: A manifestação neurológica com história prévia de infecção viral tem sido registrada em estados brasileiros com circulação do vírus Zika concomitante com vírus da Dengue e/ou Chikungunya. Objetivava-se identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com manifestações neurológicas relacionadas à infecção viral prévia em um Hospital Universitário do Rio Grande do Norte, Brasil. Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo realizado de janeiro a dezembro de 2016. Utilizou-se ficha de notificação para as Manifestações Neurológicas preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Foram notificados 41 casos. Os sinais e sintomas mais frequentes da infecção aguda pregressa foram artralgia,

exantema, mialgia, cefaleia e febre. As suspeitas diagnósticas, durante a hospitalização, foram a encefalite (41,5%), a Síndrome de Guillain Barré (12%), mielite (9,8%), mieloradiculite (4,9%), entre outras (31,7%), o que chama atenção. Dos pacientes com infecção prévia confirmada, (90%) por chikungunya e (10%) por dengue. Os casos notificados foram encerrados como prováveis (95,2%), confirmados (2,4%) e descartados (2,4%). Ressalta-se que, dos casos positivos, somente um foi por Reação da Transcriptase Reversa, seguida de Reação em Cadeia da Polimerase, o qual identificou genoma do vírus da chikungunya e, portanto, factível para confirmação da associação de infecção prévia viral com a manifestação neurológica. Casos impossibilitados de associação podem estar relacionados às fragilidades laboratoriais. Portanto, torna-se importante melhorar a organização da rede laboratorial do Estado e investimentos em insumos. Conclui-se que as informações produzidas pelo Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica, são importantes para subsidiar pesquisas sobre essa temática e colaborar com ações preventivas das doenças.

PALAVRAS-CHAVE: Manifestações Neurológicas, Infecções por Arbovírus, Vigilância Epidemiológica.

ABSTRACT: Neurological manifestation with previous history of viral infection has been

reported in Brazilian states with Zika virus circulation concomitant with Dengue and / or Chikungunya viruses. The objective of this study was to identify the epidemiological profile of patients treated with neurological manifestations related to previous viral infection in a University Hospital of Rio Grande do Norte, Brazil. This is an epidemiological and descriptive study carried out from January to December 2016. The notification form for the Neurological Manifestations recommended by FormSUS of the Brazilian Ministry of Health was used as instrument. 41 cases were reported. The most frequent signs and symptoms of previous acute infection were arthralgia, rash, myalgia, headache and fever. Diagnostic suspicions during hospitalization were encephalitis (41.5%), Guillain Barré syndrome (12%), myelitis (9.8%), myeloradiculitis (4.9%), and others (31,7%), which calls attention. At admission, patients had previous infection with chikugunya (90%) and dengue (10%). The reported cases were closed as probable (95.2%), confirmed (2.4%) and discarded (2.4%). It should be noted that, of the positive cases, only one was analyzed by Reverse Transcriptase Reaction, followed by Polymerase Chain Reaction, which identified the chikungunya virus genome and, therefore, was feasible to confirm the association of previous viral infection with the neurological manifestation, as recommended by the Ministry of Health. Cases prevented from association may be related to weaknesses in the laboratory structure. Therefore, it is important to better organize the laboratory network of the State and investments in inputs to perform diagnostic tests. It is concluded that the information produced by the Hospital Epidemiological Surveillance Nucleus is important to support research on this subject and to collaborate for disease prevention actions.

KEYWORDS: Neurologic Manifestations, Arbovirus Infections, Epidemiological Monitoring.

1 | INTRODUÇÃO

Arbovírus são vírus transmitidos por artrópodes onde parte de seu ciclo replicativo ocorre nos insetos e sua transmissão aos seres humanos e outros animais acontece pela picada de artrópodes hematófagos. Os arbovírus das famílias Bunyaviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Reoviridae e Rhabdoviridae causam doenças em humanos (RUST, 2012).

No Brasil, em 2015, foram identificados três arbovírus patogênicos de circulação urbana sustentada: o vírus da dengue, o vírus da chikungunya e o vírus da Zika (FIGUEIREDO, 2015). Esses vírus representam constantes ameaças mundiais para saúde pública devido à diversidade de fatores que estão associados à sua transmissão, entre elas as péssimas condições sanitárias encontradas em grande parte do planeta, aliadas à variedade de manifestações clínicas apresentadas e à dificuldade de implementação de medidas sanitário-educativas para prevenção das doenças causadas por eles (CLETON et al., 2012).

A dengue tem sido advertida no país desde sua reemergência na década de

1980, enquanto que a chikungunya e a doença aguda pelo vírus zika surgiram de forma emergente com autoctonia, nos anos de 2014 e 2015, respectivamente (BRASIL, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil em 2016, até a semana epidemiológica 16, foram registrados 1.054.127 casos prováveis de dengue, 64.349 de chikungunya e 120.161 de Doença Aguda pelo Vírus Zika. A região Nordeste manteve a maior concentração das notificações de chikungunya e os estados do Mato Grosso (MT), Tocantins (TO), Bahia (BA) e Rio de Janeiro (RJ) as maiores incidências dos casos da Doença Aguda pelo Vírus Zika (BRASIL, 2016).

A infecção causada por esses arbovírus e o acometimento do sistema nervoso central e periférico vem sendo descrita com preocupação pela comunidade científica. No Brasil, durante as epidemias de dengue nos anos de 1997 e 2002 constatou-se um aumento de casos de encefalite e meningoencefalites, e em países com epidemia de dengue, também identificou-se uma associação dessa infecção com outras manifestações neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB), a paralisia periférica múltipla, a paralisia facial periférica, a encefalite e a mielite (Ferreira. et al., 2005).

As manifestações clínicas das arboviroses em seres humanos podem variar. As pessoas podem apresentar uma doença febril indiferenciada, moderada ou grave, e erupções cutâneas que geralmente se manifesta com sintomas de gripe, febre, cefaleia, dor retro-orbital e mialgia. Já a artralgia apresenta-se com exantema ou rash maculopapular, poliartralgia e poliartrite. No caso da síndrome neurológica pode-se manifestar como uma mielite, meningite e/ou encefalite, com mudanças de comportamento, paralisia, paresia, convulsões e problemas de coordenação; e a síndrome hemorrágica é evidenciada pelas petéquias, hemorragia e choque combinado com uma redução intensa de plaquetas (CLETON et al., 2012).

No ano de 2015 o surgimento de pacientes com manifestação neurológica com história prévia de infecção viral, principalmente em estados da região nordeste com circulação de vírus Zika e circulação concomitante de dengue e/ou chikungunya, impulsionou o Ministério da Saúde a implantar a vigilância da manifestação neurológica associada à infecção viral não especificada, anterior ao quadro neurológico, a fim de conhecer e confirmar a relação entre a manifestação neurológica e infecção por doenças virais, bem como, descrever os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos em tempo, lugar e pessoa, determinando ainda a ocorrência de manifestação neurológica possivelmente relacionada à dengue, chikungunya e doença aguda pelo vírus zika (BRASIL, 2015a).

Diante desse quadro, estratégias foram criadas e divulgadas juto a vigilância epidemiológica hospitalar para definição de caso, fluxo de informação, fluxo de envio de amostras para laboratório, tipo de amostras, espécime clínica e quantidade.

Isto posto, em 2016, os casos de dengue, chikungunya e Zika passam a integrar a lista de doenças de notificação compulsória semanal, enquanto os óbitos suspeitos

de dengue, chikungunya e Zika, além dos casos de chikungunya em áreas sem transmissão, passaram a ser de notificação compulsória imediata e informados à autoridade de saúde competente em até 24 (vinte e quatro) horas. Quanto ao registro da notificação, os casos de dengue e chikungunya devem ser realizados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan online), através da Ficha de Notificação/Investigação, enquanto que os da Doença Aguda pelo Vírus Zika feitos pela ficha de notificação/conclusão e inseridas no Sinan Net. Os casos suspeitos de infecção prévia por dengue, Zika e chikungunya com manifestações neurológicas devem ser informados por meio de instrumento específico à autoridade de saúde competente (BRASIL, 2016b).

Diante desse quadro epidemiológico e de saúde pública, o Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), enquanto unidade que dispõe de serviço com suporte ao atendimento ambulatorial e de internação hospitalar adulto e infantil na área de neurologia, apoio de diagnóstico por imagem e Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica (NHVE), integrante da Rede de Hospitais de Referência para o Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em âmbito hospitalar, integrou às suas atividades, as ações de vigilância das manifestações neurológicas associadas à infecção viral não especificada com incremento de estratégias de investigação dos casos atendido nessa unidade. Dessa forma, objetiva-se com esse estudo identificar o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos com manifestações neurológicas relacionadas à infecção viral prévia em um Hospital Universitário do Rio Grande do Norte, Brasil.

MÉTODO

Trata-se de um estudo epidemiológico e descritivo do tipo levantamento retrospectivo, no período de janeiro a dezembro de 2016.

O estudo foi desenvolvido no NHVE de um hospital universitário federal do estado do Rio Grande do Norte. Esta unidade pertence a uma universidade pública, que tem por finalidade a assistência, o ensino, a pesquisa e a extensão. Integra o Sistema Único de Saúde (SUS) como referência de média e alta complexidade em diversas áreas, para a população do município de Natal, bem como para a população dos demais municípios pactuados com o município de Natal.

O NHVE desse hospital mantém a integração com a Rede de Hospitais de Referência para o Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em âmbito hospitalar e desenvolve as competências definidas na Portaria Nº 2.254 de 05 de agosto de 2010 (BRASIL, 2010). Tais ações garantem a notificação de doenças e agravos prioritários em saúde pública, definidos pela Portaria n. 204 de 17 de fevereiro de 2016 o que permite o acompanhamento do perfil de morbimortalidade da população atendida nessa instituição hospitalar (BRASIL, 2016b).

O serviço realiza a busca ativa para os pacientes internados e atendidos no ambulatório da unidade hospitalar, para a detecção das doenças e agravos constantes da Portaria nº 204/2016; mantém em operação o sistema de busca ativa para detecção e notificação dos óbitos ocorridos no ambiente hospitalar; desenvolve processo de trabalho integrado aos setores estratégicos da unidade hospitalar, para fins de implementação das atividades de vigilância epidemiológica – tais como os Serviços de Arquivo Médico e de Patologia; as Comissões de Óbitos e de Controle de Infecção Hospitalar; a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar; a Farmácia e o laboratório – para acesso às informações necessárias à detecção, monitoramento e encerramento de casos ou surtos sob investigação. Ressalta-se a estreita parceria do NHVE com o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) interno para captação de todas as amostras recebidas e encaminhadas ao Laboratório de Análises Clínicas do hospital e Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Norte (LACEN/RN), a fim de busca ativa desses casos quanto associação de complicação neurológica com arboviroses.

Foram incluídos no estudo 41 casos que tiveram a ficha de Manifestações Neurológicas, versão 3.0, preconizada pelo FormSUS (BRASIL, 2015a) preenchidas e notificadas de forma compulsória pelo NHVE, por um hospital federal de ensino, à Secretaria de Saúde do Município de Natal, no ano de 2016.

Os dados epidemiológicos – gênero e faixa etária, clínicos e da infecção pregressa foram obtidos da ficha de Manifestação neurológica. Para encerramento do caso suspeito de manifestação neurológica por arbovírus, utilizou-se a definição de caso do Ministério da Saúde (BRASIL, 2015a), conforme visualizado no quadro 1.

Caso	Definição
Suspeito	Paciente atendido com quadro de manifestação neurológica (encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisias flácidas agudas), ADEM (encefalomielite disseminada aguda) e/ou Síndrome de Guillain-Barré de origem indeterminada e registro de infecção viral prévia até 60 dias antes do início do quadro neurológico.
Provável	Caso suspeito que não foi possível realizar exame laboratorial e que apresentou quadro clínico compatível com as definições de caso de: Febre do zika, dengue ou Febre de chikungunya.
Descartado	Paciente que se enquadrou na definição de caso suspeito e: Confirmou-se outro agente etiológico (excluindo os agentes da definição de confirmado), tais como: Epstein Barr, Herpesvírus, Citomegalovírus, Campylobacter, entre outros, OU Que apresentou outro diagnóstico pelo médico, tais como: AVC, acidose diabética, entre outros.
Confirmado	Caso suspeito com confirmação laboratorial pela técnica RT-PCR para os seguintes agentes etiológicos: Febre do zika: amostras de líquido, urina ou soro; Dengue: amostras de líquido ou soro; Febre do chikungunya: amostras de líquido ou soro.

Quadro 1 – Definição de casos de manifestação neurológica relacionado à infecção prévia por arbovírus.

FONTE: BRASIL, 2015a.

A suspeita de infecção viral prévia foi confirmada através dos resultados

laboratoriais. Para dengue considerou-se o diagnóstico sorológico; para chikungunya foi realizado o teste sorológico imunoenzimático e para detecção do vírus Zika, utilizou-se a reação de cadeia da polimerase (PCR).

Para classificação da suspeita diagnóstica em encefalite, mielite transversa aguda, Síndrome de Guillain-Barré, mielorradiculite e outras, utilizou-se a definição do Ministério da Saúde contida na ficha de manifestação neurológica (BRASIL, 2015a).

Os dados foram apresentados por meio de uma tabela e de um gráfico utilizando os programas Microsoft Excel®, medidas de frequência e porcentagem.

Por se tratar de dados provenientes de fontes secundárias, o projeto não foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram notificados e investigados 41 casos, desses, 41% (17) por suspeita de encefalite, 10% (4) por mielite transversa aguda, 12% (5) por Síndrome de Guillain Barré, e 5% (2) por Mielorradiculite.

Quanto a classificação dos casos observou-se que 95,1% (39) foram prováveis, 2,4% (1) foi confirmado e 1 (2,4%) descartado. Das infecções prévias por arbovírus confirmadas (9) (90%) por chikungunya e 1 (10%) por dengue. Ressalta-se que dos casos com positividade somente 1) foi analisado por RT-PCR, identificando o genoma do vírus da chikungunya e, portanto, factível para confirmação da associação de infecção prévia viral com a manifestação neurológica, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. Quanto às características demográficas predominou o sexo masculino, pessoas menores de dez anos. Os sinais e sintomas mais frequentes da infecção aguda pregressa a artralgia, o exantema, a mialgia, a cefaleia e a febre. Todos os 41 casos foram hospitalizados.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Classificação Final		
Confirmado	01	2,4
Provável	39	95,2
Descartado	01	2,4
	41	100
Infecção viral prévia confirmada		
Dengue	01	10,0
Chikungunya	09	90,0
Zika	-	00,0
	10	100
Suspeita diagnóstica		
Encefalite	17	41,5
Mielite	4	9,8
Síndrome de Guillain-Barré	5	12,2
Mielorradiculite	2	4,9

Outras	13	31,7
Total	41	100

Tabela 1 – Casos notificados de manifestação neurológica notificados por classificação final e infecção prévia confirmada, Hospital Universitário Onofre Lopes, 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Natal/RN. (N =41) *.

Fonte: NHVE/HUOL. Natal/RN, Jan-Dez de 2016

*Dados sujeitos a revisão.

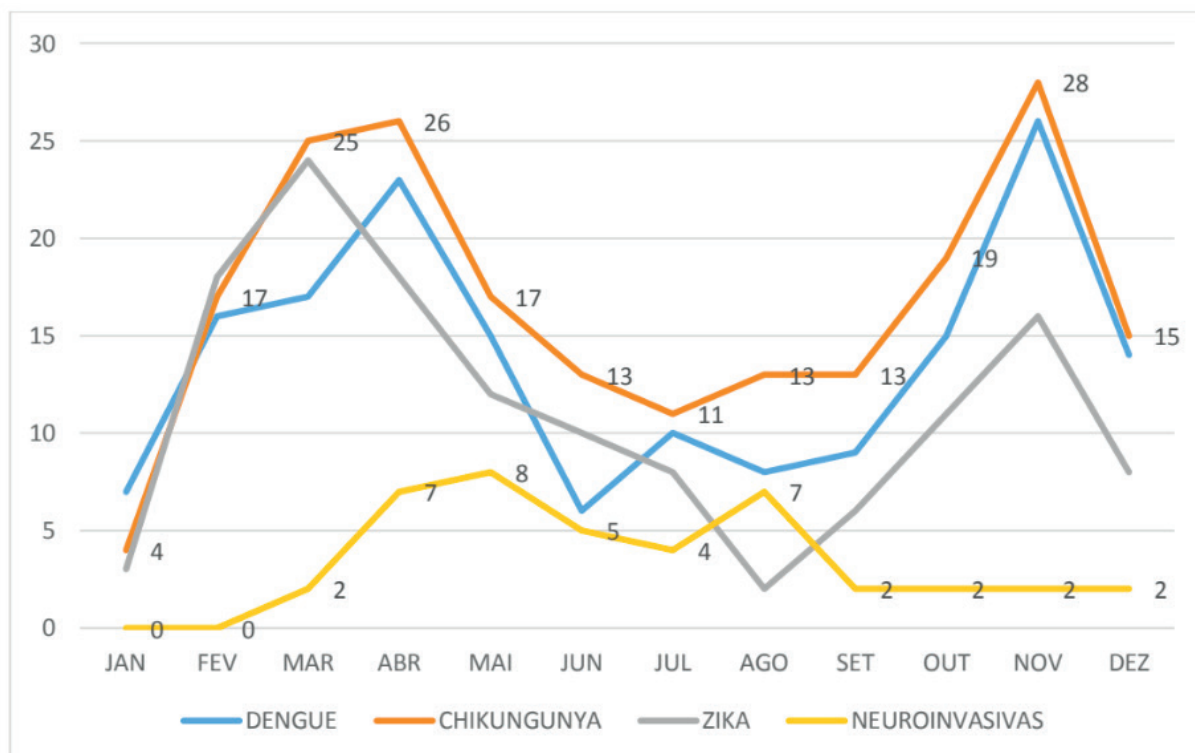


Gráfico 1 – Casos notificados de dengue, chikungunya, zika e manifestação neurológica notificados por mês de ocorrência, Hospital Universitário Onofre Lopes, 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016. Natal/RN. (N =41) *.

Fonte: NHVE/HUOL. Natal/RN, Jan-Dez de 2016

*Dados sujeitos a revisão.

DISCUSSÃO

O estudo identificou nos meses de fevereiro, março e novembro uma maior incidência do vírus da dengue, chikungunya e zika com notificação associada à manifestação neurológica a partir do mês de março. O início dos registros e a maior incidência podem estar associados à divulgação e incremento por parte da Secretaria da Saúde Pública do Rio Grande do Norte, do Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia publicado pelo Ministério da Saúde em dezembro de 2015.

A unidade hospitalar em estudo instituiu estratégias de busca ativa dos casos

de arboviroses com possível histórico de associação às alterações neurológicas através de parcerias com o LACEN/RN, criação de protocolos para notificação e coleta de amostras para diagnóstico e capacitação das equipes integrantes dos NHVE e assistenciais. Essa estratégia e ações, adotadas pelo Ministério da Saúde, foi motivada principalmente pela propagação do vírus Zika em estados do Nordeste no ano de 2016, considerando sua emergência no Brasil e a necessidade de se conhecer e confirmar a relação entre manifestações neurológicas pós infecção viral.

Para se conhecer essa relação é necessário a confirmação laboratorial específica. Nesses casos, a Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), é a metodologia considerada padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial das arboviroses pelos laboratórios de Referência e preconizada na rede de diagnóstico laboratorial para arbovírus no Brasil (BRASIL, 2015a). No entanto, 92,7% dos casos suspeitos investigados nesse estudo tiveram os testes laboratoriais realizados por outro método. Esse fato pode estar relacionado ao período indicado para coleta da amostra, que é até o 5º dia de início dos sintomas, condição essa que impossibilita a análise dos casos notificados com histórico de infecção viral prévia iniciado até 60 dias antes do início do quadro neurológico o qual leva o paciente à internação.

Isto posto, os casos notificados tiveram baixa viabilidade para confirmação, uma vez que nesse estudo não se identificou casos positivos para o vírus zika, embora, desde abril de 2015 tenha sido confirmada a transmissão autóctone do vírus no Brasil (BRASIL, 2016a). Salienta-se que em março de 2015 amostras provenientes de pesquisa realizadas no Rio Grande do Norte foram testadas como positivas para vírus Zika (ZANLUCA et al., 2015).

A confirmação da associação, na manifestação neurológica, com a infecção prévia por arbovírus foi evidenciada, nesse estudo, em apenas um caso (2,4%), mostrando que a suspeita, a coleta em tempo oportuno e uma rede laboratorial eficiente contribuem para o diagnóstico adequado das manifestações neurológicas associadas à infecção prévia por arboviroses.

Pode-se observar que em 92,7% dos casos prováveis houve a necessidade de oferta e aprimoramento da rede assistencial e de laboratório para o diagnóstico das arboviroses, visto que, nesse estudo, a pesquisa de anticorpos IgM por teste sorológicos como o ELISA, para casos de Dengue (1) e Chikungunya (8), apesar de sua boa especificidade, não permitiu confirmar a associação nos casos de positividade.

Em regiões onde ocorre epidemias por arbovírus, com sinais e sintomas semelhantes, o diagnóstico recomendado é o mais específico. Pode-se verificar na figura 1 que nenhum caso de Zika foi identificado, pois no ano de 2016 não existia ensaios sorológicos comerciais disponíveis para a detecção de anticorpos específicos para o vírus Zika (BRASIL, 2015b).

Apesar do cenário epidemiológico do Brasil, e sobretudo no Nordeste, da circulação simultânea dos vírus da dengue, chikungunya e zika, e possivelmente maior número de casos de complicações neurológicas associadas às infecções por esses

arbovírus, principalmente pelo zika devido à velocidade de sua dispersão no ano da pesquisa, quando associados às fragilidades na estrutura laboratorial, dificultaram o conhecimento da etiologia viral dos casos de encefalite, mielite transversa aguda, Síndrome de Guillain-Barré e Mielorradiculite, apresentados na Figura 1.

Diante desse cenário, acredita-se que a identificação do perfil epidemiológico dos pacientes atendidos com manifestações neurológicas relacionadas à infecção viral prévia atendidos em um hospital federal de ensino e a construção de indicadores epidemiológicos irão subsidiar a elaboração de protocolos assistenciais de diagnóstico e controle dos casos.

Mediante os achados, retifica-se que as informações produzidas pelo Núcleo Hospitalar de Vigilância Epidemiológica, são importantes para subsidiar pesquisas na área e colaborar nas ações de prevenção e controle dessas infecções.

REFERÊNCIAS

CLETON, Natalie B. et al. Syndromic Approach to Arboviral Diagnostics for Global Travelers as a Basis for Infectious Disease Surveillance. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 9, n. 9, p.0004073-0004073, 15 set. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004073>.

FERREIRA, M.L.B, CAVALCANTI, C.G, COELHO, C.A, MESQUITA, S.D. Manifestações neurológicas de dengue: estudo de 41 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005 jun;63(2B):488-93.

FIGUEIREDO, Luiz Tadeu Moraes. The recent arbovirus disease epidemic in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 48, n. 3, p.233-234, jun. 2015.

BRASIL. Portaria n. 2.254, 5 de agosto de 2010. Institui Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar, define competências para a União, os Estados, o Distrito Federal, os Municípios, os e critérios para qualificação das unidades hospitalares de referência nacional e define também o escopo das atividades a serem desenvolvidas pelos Núcleos Hospitalares de Epidemiologia. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 6 agosto 2010a. Seção 1, p. 55-57

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia**. Brasília: Ministério da Saúde; 2015a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. do Instituto Oswaldo Cruz, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 16, 2016. *Boletim Epidemiológico*, v. 47 N° 20 – 2016^a

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria no 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, fevereiro 2016b. Seção1, p.23-24

RUST, Robert S. Human Arboviral Encephalitis. **Seminars In Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.130-151, set. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2012.03.002>.

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 110, n. 4, p.569-572, 9 jun. 2015.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ARBOVIROSES NOS MUNICÍPIOS DA I REGIÃO DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

Hassyla Maria de Carvalho Bezerra

Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife- Pernambuco.

Marcelle Luana Carneiro Lemos

Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, Recife- Pernambuco.

Kesia Valentim do Nascimento Duarte

Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife- Pernambuco.

Rebeca de Castro Oliveira

Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife- Pernambuco.

Tarcia Thalita Bandeira Garcia

Escola de Saúde Pública do Ceará, Fortaleza- Ceará.

Ângela Lessa de Andrade

I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife-Pernambuco.

Paulo Roberto Silva Galvão

I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife-Pernambuco.

Celivane Cavalcanti Barbosa

I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife- Pernambuco.

Maria de Fátima Gondim de Brito

I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife- Pernambuco.

Cintia Michele Gondim de Brito

I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Recife- Pernambuco.

RESUMO: As arboviroses, como dengue e chikungunya, são doenças infecciosas transmitidas por mosquitos do gênero *Aedes*. São consideradas um grande desafio à saúde pública devido ao crescente número de casos no Brasil. Pernambuco, nos últimos anos, tem vivido situações de epidemia de dengue, apresentando um número crescente de casos de chikungunya. A I Região de Saúde apresenta o maior número de casos de arboviroses do estado de Pernambuco. O presente trabalho teve como objetivo traçar o perfil epidemiológico das arboviroses nos municípios da I Região de Saúde de Pernambuco. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, a partir de dados obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) Net/SINAN Online. Em 2015 foram notificados 78.316 casos de dengue, com 34.818 confirmados. A taxa de incidência por 100.000 habitantes foi alta (300-5733,7) em 11 municípios, média (100-300) em 4, baixa (0-100) em 5. Segundo o critério de classificação, 68% foram encerrados pelo clínico-epidemiológico, 24,97% ignorados/branco e apenas 6,37% por critério laboratorial. Com relação a chikungunya, foram notificados em 2015, 2.566 casos, com 1.282 confirmados. A taxa de incidência por 100.000 habitantes foi média (100-300) em 1 município e baixa (0-100) nos demais. Quanto à classificação, 49,98% dos casos foram confirmados, 17,28% descartados,

38% inconclusivos e 10,35% ignorado/branco. Destaca-se, os casos com variáveis ignoradas e inconclusivas, podendo significar uma subnotificação, evidenciando a relevância da intensificação das ações de vigilância em saúde, para que os dados do sistema estejam de acordo com a realidade apresentada pelos municípios.

PALAVRAS-CHAVE: Arboviroses. Dengue. Chikungunya. *Aedes aegypti*.

ABSTRACT: Arboviruses, such as dengue and chikungunya, are infectious diseases transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes*. They are considered a major public health challenge due to the increasing number of cases in Brazil. Pernambuco, in recent years, has been experiencing dengue epidemics, with a growing number of cases of chikungunya. The I Health Region presents the highest number of cases of arboviruses in the state of Pernambuco. The present study aimed to trace the epidemiological profile of arboviruses in the municipalities of the I Region of Health of Pernambuco. This is a descriptive epidemiological study, based on data obtained from the Notification of Injury Information System (SINAN) Net / SINAN Online. In 2015, 78,316 cases of dengue were reported, with 34,818 confirmed. The incidence rate per 100,000 inhabitants was high (300-5733.7) in 11 municipalities, mean (100-300) in 4, low (0-100) in 5. According to the classification criteria, 68% were closed by the clinician epidemiological, 24.97% ignored / white and only 6.37% per laboratory criterion. In relation to chikungunya, 2,566 cases were reported in 2015, with 1,282 confirmed. The incidence rate per 100,000 inhabitants was average (100-300) in one municipality and low (0-100) in the others. Regarding classification, 49.98% of the cases were confirmed, 17.28% discarded, 38% inconclusive and 10.35% ignored / white. Emphasis should be given to cases with unknown and inconclusive variables, which may mean an underreporting, evidencing the relevance of the intensification of health surveillance actions, so that the data of the system are in accordance with the reality presented by the municipalities.

KEYWORDS: Arboviruses. Dengue. Chikungunya. *Aedes aegypti*.

1 | INTRODUÇÃO

As arboviroses são consideradas um grande desafio à saúde pública, o que se deve a uma série de fatores, desde a diversidade de agentes infecciosos e manifestações clínicas até o surgimento de aglomerados urbanos, irregularidade no abastecimento de água, destinação imprópria de resíduos, crescente trânsito de pessoas e cargas entre países e as mudanças climáticas provocadas pelo aquecimento global (LIMA-CAMARA, 2016; LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014). Estes favorecem a amplificação, a transmissão viral, além da transposição da barreira entre espécies (HONÓRIO, 2015).

A dengue é transmitida pela picada do *Aedes Aegypti* e é causada por um arbovírus da família Flaviviridae, o Dengue virus (DENV), que possui quatro sorotipos, denominados DENV-1, 2, 3 e 4, que apresentam características genéticas

e antigenicamente distintas (DIAS et al., 2010; ST. JOHN et al, 2013; AYRES 2016; ZARA et al., 2016).

Outra doença, transmitida também pela picada do *Aedes Aegypti* é a chikungunya, de circulação relativamente recente no Brasil; ela causa sintomas semelhantes aos da dengue e tem, por sua vez, como causa um arbovírus da família *Togaviridae*, o Chikungunya virus (CHIKV), que possui um único sorotipo e cuja doença caracteriza-se pelo acometimento das articulações provocando fortes dores, que podem durar semanas ou meses, e limitação dos movimentos, o que compromete a qualidade de vida do paciente (BRASIL, 2016; CARDOSO, 2017).

Ainda que as vacinas representem uma forma importante de prevenção para arboviroses, a exemplo da febre amarela, as dirigidas para dengue e chikungunya estão em fase inicial de desenvolvimento e, portanto, longe de chegarem ao setor saúde nos próximos anos. Esta situação destaca a importância do controle vetorial como a principal estratégia para reduzir a incidência e as taxas de mortalidade e morbidade associadas aos quadros clínicos destas doenças (ARAÚJO et al., 2016).

A maior parte dos arbovírus pertence aos gêneros *Alphavirus* (família *Togaviridae*) e *Flavivirus* (família *Flaviviridae*) e são do grupo de RNA vírus que apresenta grande plasticidade genética e alta frequência de mutações, o que permite adaptações em ciclo de transmissão entre artrópodes (vetores) e reservatórios vertebrados, principais hospedeiros amplificadores, e invertebrados, a exceção o vírus da dengue (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2016).

As manifestações clínicas da infecção por arbovírus em seres humanos podem variar desde a doença febril indiferenciada, moderada ou grave e erupções cutâneas a síndromes neurológicas, articulares e hemorrágicas (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

Somente após circulação viral em grandes epidemias os casos graves são conhecidos, o que denota muitas vezes o impacto imprevisível na morbimortalidade das infecções por arboviroses. Esse impacto traz implicações sobre os serviços de saúde, principalmente diante da ausência de tratamento, vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle (DONALISIO; FREITAS; VON ZUBEN, 2016).

Em 2015, o Brasil sofreu o seu primeiro surto conjunto de dengue e febre chikungunya. Nesse mesmo ano, foram registrados mais de 1,5 milhão de casos prováveis de dengue, 20.662 de chikungunya em 12 Unidades da Federação (BRASIL, 2015).

Desde a reinfestação do Brasil pelo *A. aegypti* em meados da década de 1970, a espécie tem se expandido rapidamente, especialmente para áreas com processos de urbanização acelerada e desordenada. Estes espaços têm em comum serviços deficientes de esgotamento sanitário, intermitência no abastecimento de água e precariedade no recolhimento de resíduos sólidos, comumente presentes nas áreas peridomiciliares dos imóveis (AYRES 2016; ZARA et al., 2016).

No cenário nacional, o estado de Pernambuco ganhou destaque, no ano de 2016,

com a notificação de 113.320 casos suspeitos de dengue e 58.969 de chikungunya. Nesse mesmo ano, foram notificados 383 óbitos por arboviroses, sendo 53,4% por chikungunya, seguido de coinfeção por dengue e chikungunya (23,0%) e dengue (21,7%) (PERNAMBUCO, 2017, COSTA et al, 2017).

A I Região de Saúde de Pernambuco, constituída por 19 municípios, dentre eles a capital do estado, Recife, e mais o arquipélago de Fernando de Noronha, onde está concentrado 43,6% da população do estado, registrando o maior número de casos de arboviroses. Foram notificados no ano de 2016, 39.124 casos de dengue e 15.512 de chikungunya (PERNAMBUCO, 2017).

De acordo com os dados epidemiológicos, essa região se encontra em situação endêmica. Além disso, o elevado número de óbitos associando as arboviroses no estado e na I Região de Saúde têm sido motivo de alarme nacional e internacional (MANIERO et al., 2016).

Nesse contexto, a investigação epidemiológica deve fazer parte da rotina da vigilância e das preocupações da saúde pública, já que o reconhecimento, através das notificações e registros precoces da transmissão local, rápido e efetivo controle dos vetores são as principais medidas de impedimento de novas ocorrências de surtos (HONORIO et al., 2015).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil epidemiológico das arboviroses nos municípios da I Região de Saúde de Pernambuco.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico de caráter descritivo e abordagem quantitativa, ocorrido no ano de 2016 na I Região de Saúde da Secretaria Estadual de Saúde (SES) do estado de Pernambuco. De acordo com o Plano Diretor de Regionalização do Estado (PDR), Pernambuco é dividido em doze Regiões de Saúde que é um espaço geográfico contínuo, constituído por agrupamentos de municípios limítrofes, delimitado a partir de identidades culturais, econômicas e sociais, e de redes de comunicação e infraestrutura de transportes compartilhados (BRASIL, 2011).

A I Região de Saúde é composta por 19 municípios: Abreu e Lima, Araçoiaba, Cabo de Santo Agostinho, Camaragibe, Chã Grande, Chã de Alegria, Glória de Goitá, Igarassu, Ipojuca, Itamaracá, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda, Paulista, Pombos, Recife, São Lourenço da Mata e Vitória de Santo Antão e o Distrito Estadual (Fernando de Noronha) (PERNAMBUCO, 2011). É responsável por uma região de grande desenvolvimento, e atende a uma população de 4.116.153 habitantes, representando 44,4% da população do estado de Pernambuco (PERNAMBUCO, 2016).

A coleta de dados ocorreu no mês de maio do ano de 2016, através do Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (SINAN) local e SINAN Online. Para o estudo, foram incluídas as seguintes variáveis das arboviroses dengue e chikungunya por cada município da I Região de Saúde: 1) Casos Notificados e Confirmados; 2) Proporção dos casos confirmados; 3) Taxa de incidência; 4) Frequência de casos por tipo de classificação; 5) Proporção de casos por tipo de classificação; 6) Frequência de casos confirmados segundo critério de classificação e 7) Proporção de casos confirmados por critério de classificação.

Os dados foram organizados utilizando o programa Microsoft Excel 2010 e foram realizadas análises descritivas mediante cálculo dos indicadores, distribuição de frequências relativa e absoluta; sendo apresentados por meio de gráficos e tabelas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perfil epidemiológico da dengue

No ano de 2015 foram notificados 78.316 casos de dengue na I Região de Saúde (Gráfico 01), com 34.818 casos confirmados. Os municípios com maior número de casos notificados e confirmados foram: Recife (34.048 notificados; 22.361 confirmados); Camaragibe (8.745 notificados; 2.787 confirmados); Jaboatão dos Guararapes (7.989 notificados; 489 descartados); Olinda (5.482; 2142 confirmados); Cabo de Santo Agostinho (3.889 notificados; 1.365 confirmados).

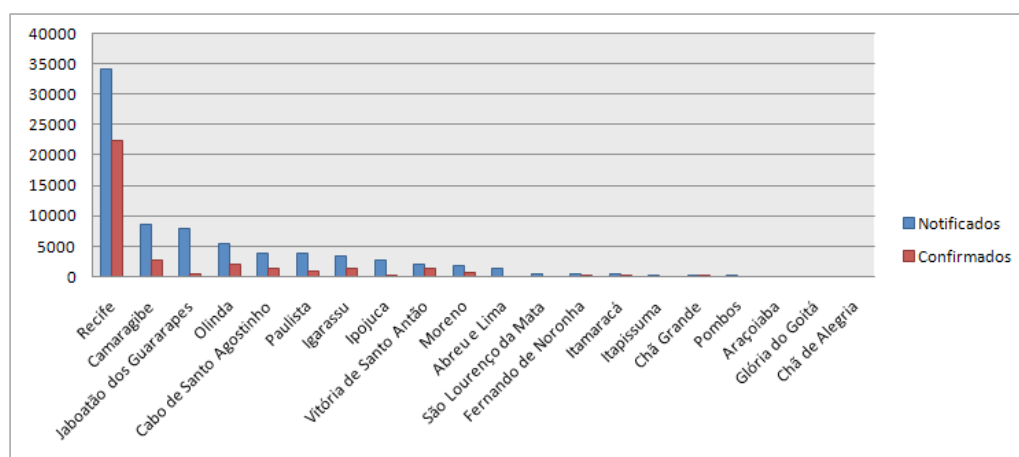


Gráfico 01: Casos notificados e confirmados de dengue por município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações.

A proporção dos casos confirmados de dengue em relação ao número de casos notificados apresentou variação entre os municípios (Gráfico 2). Chã Grande, Itamaracá, Recife e Vitória, tiveram proporção de casos confirmados acima de 50%; os municípios de Camaragibe, Chã de Alegria, Fernando de Noronha, Igarassu, Cabo,

Moreno, Olinda, Paulista e Pombos apresentaram proporção de casos notificados entre 30% e 50%; os municípios de Ipojuca, São Lourenço e Glória de Goitá, tiveram proporção de casos confirmados entre 10 e 30%; e os municípios de Abreu e Lima, Araçoiaba, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes apresentaram menos que 10% dos casos confirmados.

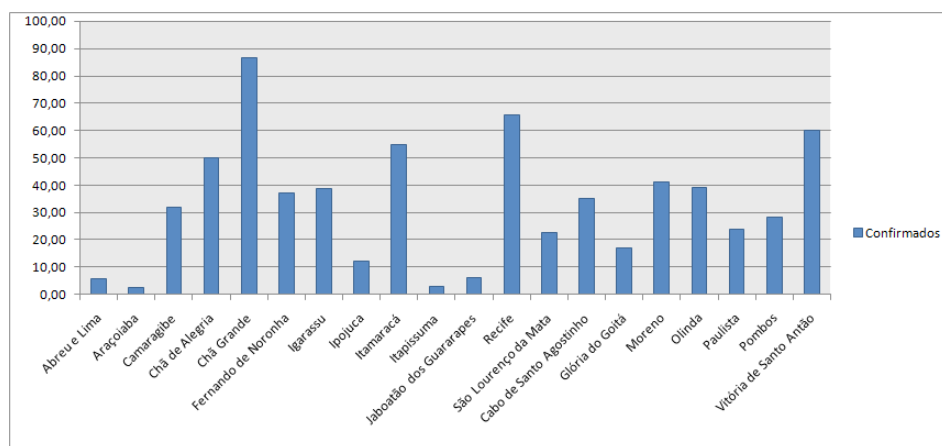


Gráfico 02 - Proporção dos casos confirmados de dengue, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

A taxa de incidência de dengue corresponde ao número de casos novos confirmados de dengue (clássico e febre hemorrágica), por 100 mil habitantes, na população residente do município. A análise do coeficiente de incidência (CI) dos casos notificados (excluindo os descartados), que indica o risco de adoecimento de uma população (Gráfico 03), foi alta incidência (300-5733,7/100.000) em 11 municípios, média incidência (100-300/100.000) em 4 municípios e baixa incidência (0-100/100.000) em 5 municípios da I Região de Saúde-PE no ano de 2015. As taxas de incidência mais elevadas foram no distrito de Fernando de Noronha (5733,7/100.000); e nos municípios de Camaragibe (1809,1/100.000); Recife (1382,7/100.000); Chã Grande (1320,8/100.000) e Moreno (1234,1/100.000).

A I Região de Saúde apresenta os municípios que compõem a área metropolitana e a capital do estado, a alta incidência da dengue nesta região é condizente com a literatura, pois este agravo se constitui como uma virose típica de cidades, principalmente aquelas marcadas por um processo de urbanização desorganizada, e com o saneamento básico precário (OLIVEIRA; ARAÚJO; CAVALCANTI, 2018).

No fim de 2014 iniciou-se uma epidemia de arboviroses em Pernambuco que se estendeu pelos anos subsequentes, onde observou-se que além dos quatro sorotipos circulantes da dengue, a presença do *Aedes aegypti* disseminado pelo estado, somada à recente introdução e circulação de outros arbovírus como a chikungunya, permitiu um aumento progressivo da incidência destas doenças (COSTA et al., 2017).

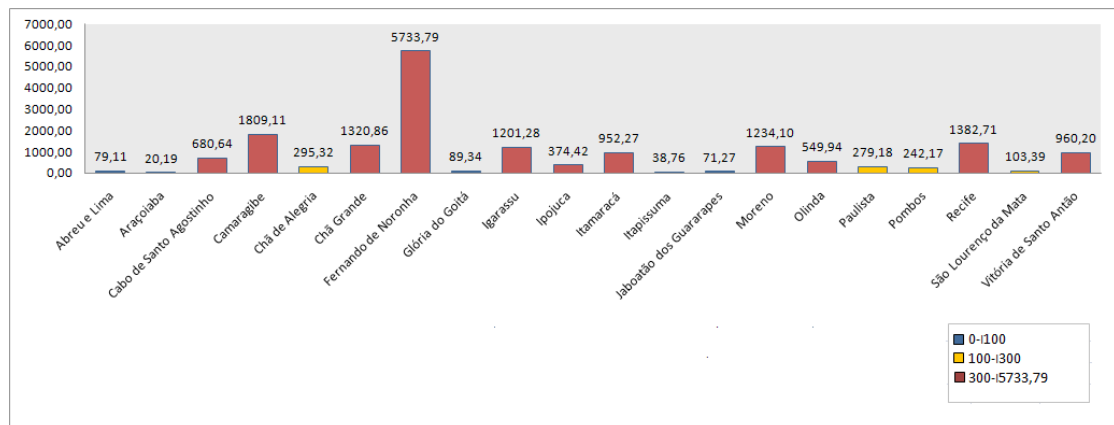


Gráfico 03-Taxa de incidência por município de dengue município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações.

A classificação clínica da dengue apresenta as formas simples (ausência de hemorragias espontâneas), hemorrágicas (presença de hemorragias espontâneas com ou sem plaquetopenia e/ou hemoconcentração) e graves (presença de hipotensão postural, pré-choque, choque e/ou encefalopatia com ou sem hemorragias espontâneas e plaquetopenia e/ou hemoconcentração) (DIAS, et al., 2010).

Nos municípios da I Região de Saúde-PE, a maior proporção de casos foi de dengue clássico (Tabela 01; Gráfico 04) com 45% (34.803 casos), estando a maior frequência nos municípios de Recife (22.351 casos); Camaragibe (2.785 casos); Olinda (2.142 casos); Cabo de Santo Agostinho (1.364 casos) e Igarassu (1.351 casos). Foram notificados 14 casos de dengue com complicação e apenas um de febre hemorrágica (Tabela 01). Do total de casos, 30% (23.712 casos) foram descartados; 0,08 (63 casos) ignorados/branco e 25% (19.723 casos) inconclusivos. Os municípios que apresentam porcentagem maior que 60% de casos que ainda estão inconclusivos são respectivamente: Araçoiaba (94,9%), Glória de Goitá (77,2%), Jaboatão dos Guararapes (75,2%) e Abreu e Lima (66,6%).

A classificação da forma clínica da dengue é extremamente importante para o correto manejo do paciente. O não diagnóstico ou o incorreto aumenta a dificuldade de tratamento precoce adequado, tornando as epidemias de dengue potencialmente mais graves. Na vigilância epidemiológica o desafio compreende na identificação do desenvolvimento dessas epidemias simultaneamente à circulação de outras doenças exantemáticas, e as outras arboviroses (MONTEIRO et al., 2009).

A vigilância epidemiológica também, deve estar atenta e acompanhar de perto os municípios com um alta porcentagem de casos inconclusivos, para que os casos sejam encerrados no sistema, a fim de que as análises epidemiológicas possam ser realizadas com maior confiabilidade, retratando a realidade apresentada (BARBOSA et al., 2017).

Entretanto, precisa-se reconhecer o papel que as arboviroses desempenham na sociedade. As políticas públicas e as ações de prevenção a estes agravos, devem extrapolar a esfera da saúde, necessitando de abordagem multi e interdisciplinar, além de intersetorial. O desafio persiste tanto no campo técnico, com a destruição dos criadouros, quanto na falta de reconhecimento de que também se trata de um problema político (VALLE; PIMENTA; CUNHA, 2017).

Município de Residência	Ign/Branco	Clássico	Com complicações	Febre Hemorrágica	Descartado	Inconclusivo	Total	% Inconclusivo
Abreu e Lima	0	78	0	0	379	910	1367	66,6
Araçoiaba	0	4	0	0	5	167	176	94,9
Cabo de Santo Agostinho	0	1364	0	1	1242	1282	3889	33,0
Camaragibe	1	2785	2	0	2500	3457	8745	39,5
Chã de Alegria	0	39	0	0	24	15	78	19,2
Chã Grande	0	281	0	0	25	18	324	5,6
Fernando de Noronha	0	168	0	0	284	3	455	0,7
Glória do Goitá	1	26	1	0	8	122	158	77,2
Igarassu	0	1351	0	0	2002	142	3495	4,1
Ipojuca	0	342	0	0	2352	100	2794	3,6
Itamaracá	0	237	0	0	183	12	432	2,8
Itapissuma	0	10	0	0	318	19	347	5,5
Jaboatão dos Guararapes	43	488	1	0	1449	6008	7989	75,2
Moreno	2	753	0	0	551	516	1822	28,3
Olinda	1	2142	0	0	2501	838	5482	15,3
Paulista	0	901	0	0	1748	1168	3817	30,6
Pombos	1	65	0	0	66	97	229	42,4
Recife	9	22351	10	0	7270	4408	34048	12,9
São Lourenço da Mata	4	114	0	0	165	219	502	43,6
Vitória de Santo Antão	1	1304	0	0	640	222	2167	10,2
Total	63	34803	14	1	23712	19723	78316	25,2

Tabela 01-Frequencia de casos de dengue por tipo de classificação, segundo município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

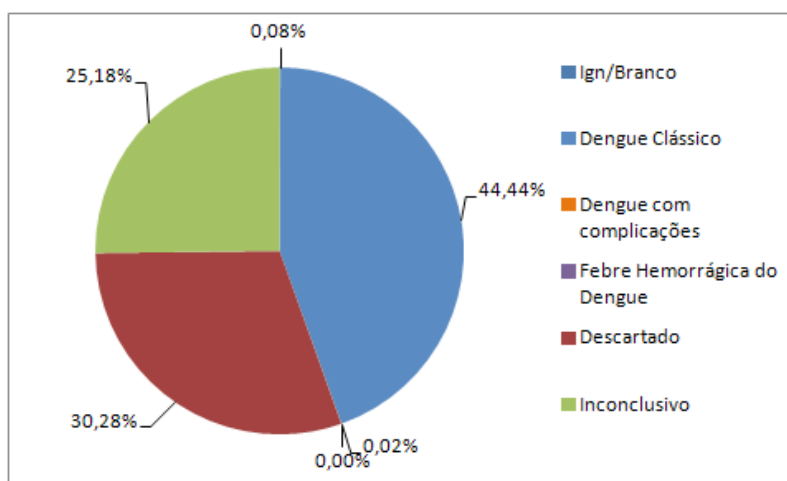


Gráfico 04-Proporção de casos de dengue por tipo de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até SE 19/2016, sujeitos a alterações

De acordo com o critério de classificação (Tabela 02; Gráfico 05), os casos de dengue da I Região de Saúde-PE, foram em sua maioria encerrados pelo critério clínico-epidemiológico 68%(53.256 casos), e apenas 6,37% (4.987casos) foram por critério laboratorial. E 24,97% (19.553 casos) foram ignorados/branco, 0,66% estão em investigação (520 casos). Os municípios de Abreu e Lima, Araçoiaba, Itapissuma, Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda e Paulista, tiveram menos de 5% dos casos confirmados por critério laboratorial, estando estes abaixo da porcentagem preconizada de 10%.

O encerramento dos casos apenas pelo critério clínico epidemiológico, consiste em um banco de dados em que os casos de dengue, ZIKV e chikungunya confundem-se clinicamente, refletido no número de notificações. Apesar de ser o padrão-ouro para o encerramento dos casos, o critério laboratorial, também pode sofrer interferência, uma vez que em testes como IgM ou mesmo NS1, utilizam-se técnicas cuja sensibilidade e especificidade tornam-se bastante comprometida com a circulação simultânea dos outros arbovírus (OLIVEIRA; ARAÚJO; SIQUEIRA, 2017).

Município de Residência	Ign/Branco	Laboratorial	Clínico-epidemiológico	Em Investigação	Total	% laboratorial
Abreu e Lima	909	67	386	5	1367	4,9
Araçoiaba	165	1	9	1	176	0,6
Cabo de Santo Agostinho	1280	309	2296	4	3889	7,9
Camaragibe	3452	511	4745	37	8745	5,8
Chã de Alegria	5	52	21	0	78	66,7
Chã Grande	18	77	228	1	324	23,8
Fernando de Noronha	3	66	386	0	455	14,5
Glória do Goitá	123	17	13	5	158	10,8
Igarassu	142	184	3165	4	3495	5,3
Ipojuca	100	301	2390	3	2794	10,8
Itamaracá	12	41	378	1	432	9,5
Itapissuma	19	6	320	2	347	1,7
Jaboatão dos Guararapes	6031	192	1733	33	7989	2,4
Moreno	518	6	1298	0	1822	0,3
Olinda	831	47	4556	48	5482	0,9
Paulista	1157	135	2461	64	3817	3,5
Pombos	98	130	1	0	229	56,8
Recife	4252	2523	26974	299	34048	7,4
São Lourenço da Mata	217	106	169	10	502	21,1
Vitória de Santo Antão	221	216	1727	3	2167	10,0
Total	19553	4987	53256	520	78316	6,4

Tabela 02-Frequencia de casos confirmados de dengue por município segundo critério de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

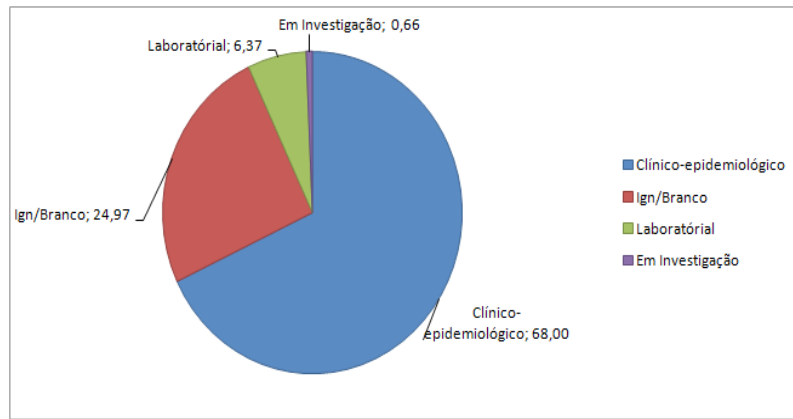


Gráfico 05- Proporção de casos confirmados de dengue por critério de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I REGIÃO DE SAÚDE - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

3.2 Perfil epidemiológico da chikungunya

Em 2015 foram notificados 2.566 casos de chikungunya na I Região de Saúde-PE (Gráfico 07), com 1.282 casos confirmados. Os municípios com maior número de casos notificados e confirmados foram: Recife (1.578 notificados; 943 confirmados); Olinda (722 notificados; 219 confirmados); Jaboatão dos Guararapes (76 notificados; 5 confirmados); Camaragibe (63 notificados; 9 confirmados); Paulista (62 notificados; 3 confirmados).

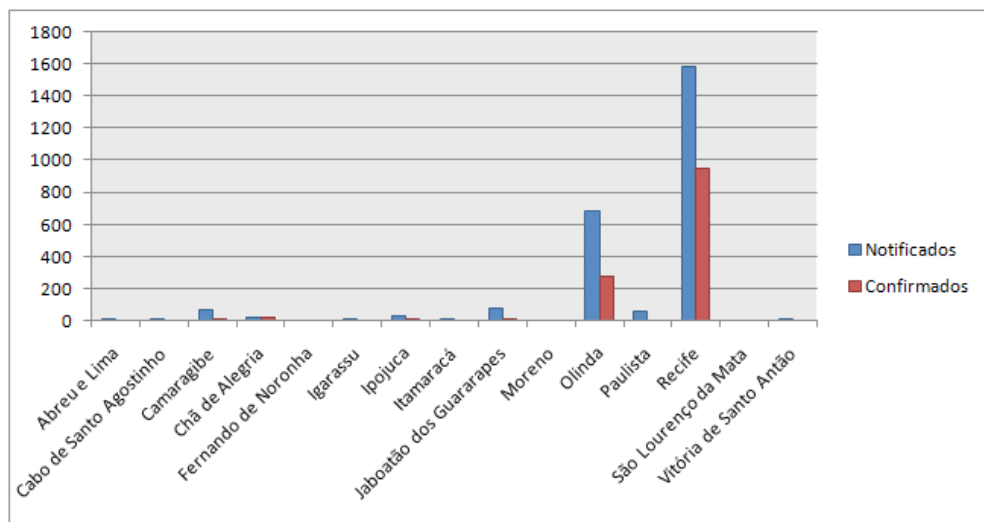


Gráfico 07: Casos notificados e confirmados de chikungunya por município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações.

A proporção dos casos confirmados de chikungunya em relação ao número

de casos notificados apresentou variação entre os municípios (Gráfico 08). Chã de Alegria, Recife e São Lourenço, apresentaram proporção de casos confirmados acima de 50%; os municípios Igarassu, Cabo, Ipojuca e Olinda tiveram proporção de casos notificados entre 30% e 50%; os municípios de Abreu e Lima, Camaragibe e Vitória de Santo Antão, apresentaram proporção de casos confirmados entre 10 e 30%; e os municípios Cabo, Fernando de Noronha, Itamaracá, Jaboatão dos Guararapes, Moreno e Paulista tiveram menos que 10% dos casos confirmados.

Embora sejam raras as complicações graves da chikungunya, os sinais e sintomas clínicos desta, podem levar a cronicidade dos atingidos. Tendo o tempo de recuperação completa ainda incerto. Seu impacto social merece destaque por influenciar negativamente a qualidade de vida dos indivíduos, e reflete na atenção à saúde que estes sujeitos vão demandar do sistema. Os municípios que possuem alto o nível de confirmados e de coeficiente de incidência, necessitam de maior apoio dos níveis centrais, a fim de prestar o cuidado integral com os usuários acometidos por este agravo (WAYMOUTH; ZOUTMAN; TOWHEED, 2013).

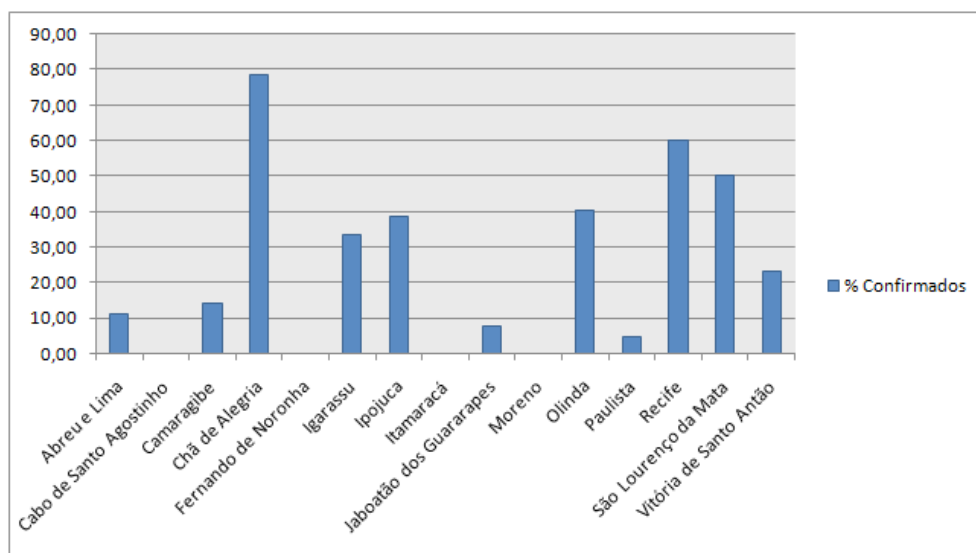


Gráfico 08 - Proporção dos casos confirmados de chikugunya, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

A análise do coeficiente de incidência (CI) dos casos notificados (excluindo os descartados), que indica o risco de adoecimento de uma população (Gráfico 09), demonstrou média incidência (100-300/100.000) em um município e baixa incidência nos demais municípios da I Região de Saúde-PE no ano de 2015. As taxas de incidência mais elevadas foram dos municípios de Chã de Alegria (136,30/100.000); Olinda (70,6/100.000) e Recife (61,39/100.000).

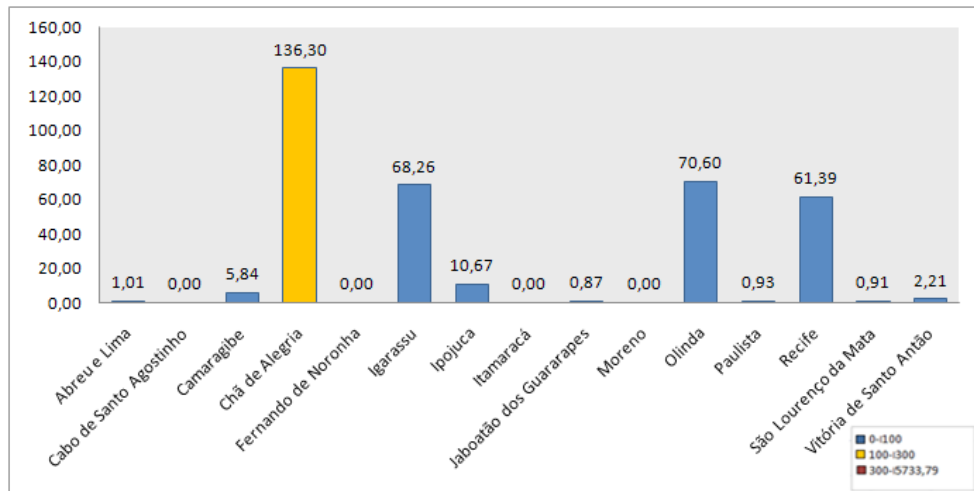


Gráfico 09-Taxa de incidência por município de chikungunya município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

Quanto à classificação dos casos de chikungunya em 2015 (Tabela 05; Gráfico 10), 1.282 (49,98%) foram confirmados, 444 (17,28%) foram descartados, 575(22,38%) inconclusivos e 265 (10,35%) ignorado/branco. Observa-se que a quantidade de casos inconclusivos é considerada alta, devido a notificação dos casos ter ocorrido no ano passado. Observa-se ainda, que os municípios que apresentam porcentagem maior que 60% de casos que ainda estão inconclusivos são respectivamente: Fernando de Noronha (100,0%), Moreno (100,0%), Itamaracá (87,5%), Camaragibe(69,8%) e Cabo (66,7%).

Município de Residência	Ign/Branco	Confirmado	Descartado	Inconclusivo	Total	% Inconclusivos
Abreu e Lima	5	1	3	0	9	0,0
Cabo de Santo Agostinho	2	0	0	4	6	66,7
Camaragibe	6	9	4	44	63	69,8
Chã de Alegria	0	18	0	5	23	21,7
Fernando de Noronha	0	0	0	2	2	100,0
Igarassu	3	2	0	1	6	16,7
Ipojuca	0	12	6	13	31	41,9
Itamaracá	1	0	0	7	8	87,5
Jaboatão dos Guararapes	71	5	0	0	76	0,0
Moreno	0	0	0	1	1	100,0
Olinda	93	275	141	177	686	25,8
Paulista	51	3	0	8	62	12,9
Recife	32	943	290	313	1578	19,8
São Lourenço da Mata	1	1	0	0	2	0,0
Vitória de Santo Antão	0	13	0	0	13	0,0
Total	265	1282	444	575	2566	22,4

Tabela 05-Frequencia de casos de chikungunya por tipo de classificação, segundo município, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até SE 19/2016, sujeitos a alterações

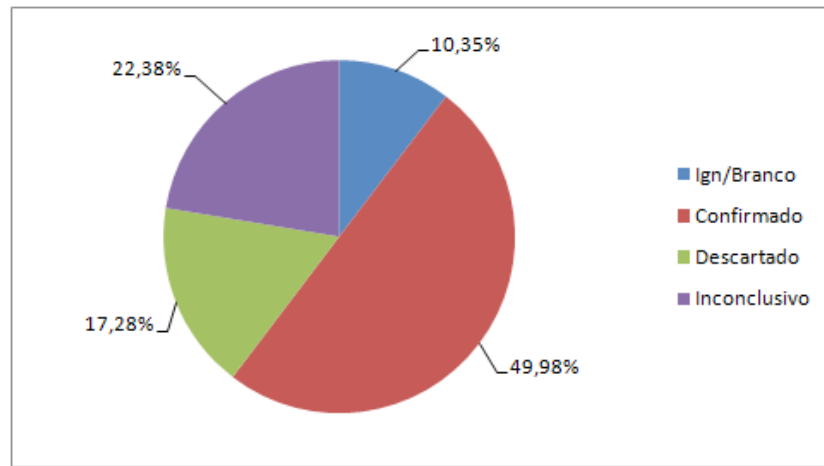


Gráfico 10-Proporção de casos de chikugunya por tipo de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

Quanto ao critério utilizado para a classificação (tabela 06; Gráfico 11), a maior proporção de casos encerrados foi pelo critério clínico-epidemiológico com 1.526 (59,47%), 810 (31,57%) casos ignorado/branco e apenas 230 (9%), foram por critério laboratorial. Os municípios de Cabo, Fernando de Noronha, Itamaracá, Jaboatão dos Guararapes, Moreno, Olinda e São Lourenço tiveram menos de 5% dos casos encerrados por critério laboratorial.

Município de Residência	Ign/Branco	Laboratório	Clínico-epidemiológico	Total	% Laboratorial
Abreu e Lima	5	1	3	9	11,1
Cabo de Santo Agostinho	6	0	0	6	0,0
Camargibe	50	13	0	63	20,6
Chã de Alegria	5	12	6	23	52,2
Fernando de Noronha	2	0	0	2	0,0
Igarassu	4	2	0	6	33,3
Ipojuca	13	18	0	31	58,1
Itamaracá	8	0	0	8	0,0
Jaboatão dos Guararapes	71	2	3	76	2,6
Moreno	1	0	0	1	0,0
Olinda	249	32	405	686	4,7
Paulista	59	2	1	62	3,2
Recife	336	135	1107	1578	8,6
São Lourenço da Mata	1	0	1	2	0,0
Vitória de Santo Antão	0	13	0	13	100,0
Total	810	230	1526	2566	9,0

Tabela 06-Frequência de casos confirmados de chikugunya por município segundo critério de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

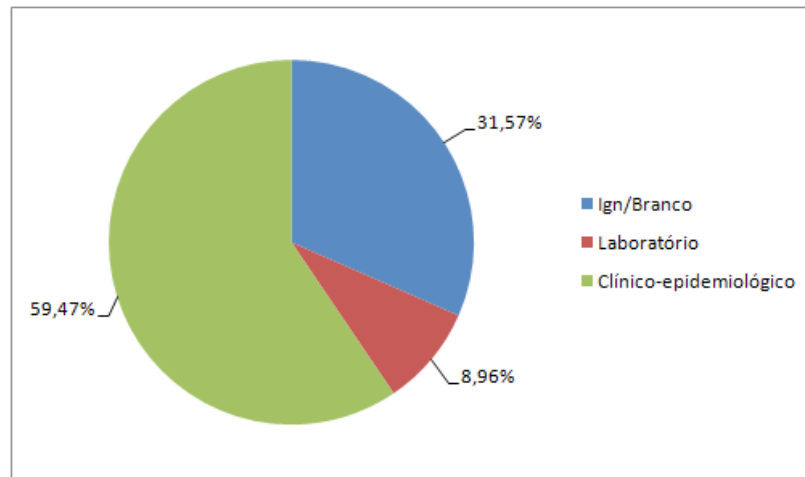


Gráfico 11- Proporção de casos confirmados de chikungunya por critério de classificação, I Região de Saúde/ SES-PE, 2015

Fonte: SINAN Net/ SINAN Online – I Região de Saúde - PE, 2015.

Nota: *Dados referentes até a semana 19/2016, sujeitos a alterações

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Poucas questões de saúde pública no Brasil recebem tanta atenção quanto a dengue, e arboviroses em geral. No entanto, apesar da imensa quantidade de recursos financeiros e humanos despendidos ao longo de três décadas, a epidemia não reduziu.

Destaca-se, o elevado número de turistas que visitam a I Região de Saúde e representam um risco epidemiológico para a introdução de novos arbovírus e outros patógenos, bem como, para a disseminação dos que já circulam, o que torna relevante a intensificação das ações de vigilância em saúde, para que os dados do sistema de informação estejam de acordo com a realidade apresentada pelos municípios.

Além, dos casos com variáveis ignoradas e inconclusivas, podendo significar uma subnotificação e a baixa proporção de casos confirmados pelo critério laboratorial.

Ademais, os maiores desafios para interrupção da cadeia de transmissão das arboviroses estão ligados as questões ambientais que cercam a localidade como: a irregularidade no abastecimento de água, destinação imprópria de resíduos e a falta de infraestrutura e saneamento, já que estes são os fatores que favorecem a expansão do vetor da dengue e chikungunya o *Aedes aegypti*.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, T. V. B. et al. **Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study.** Lancet, 2016.

AYRES, C. F. J. Identification of Zika virus vectors and implications for control. Lancet. **Infectious**

Diseases, v. 16, p.278-9, 2016.

BARBOSA, I. R. et al. Identificação de áreas prioritárias para a vigilância e controle de dengue e outras arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti* no município de Natal-RN: relato de experiência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 3, p.629-638. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Programa Nacional de Controle da Dengue**. Brasília, 2002.

BRASIL. Decreto-lei nº 7508 de 28 de junho de 2011. **Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Poder Executivo. Brasília, 2011.

BRASIL. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Plano de Enfrentamento das Doenças Transmitidas pelo *Aedes aegypti* no estado de Pernambuco**. Versão N° 01. Pernambuco, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2014. **Preparação e resposta à introdução do vírus chikungunya no Brasil**. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/preparacao_resposta_virus_chikungunya_brasil.pdf. Acesso em: 11 fev. 2016.

CARDOSO, C. W.; KIKUTI, M.; PRATES, A. P. P. B. et al. Unrecognized Emergence of Chikungunya Virus during a Zika Virus Outbreak in Salvador, Brazil. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 23, 2017.

COSTA, J. M. B. S. et al. State panel for monitoring of infections by the zika virus and its complications: characterization and usage in Health Surveillance. **Saúde debate** [online]. v.41, n.spe3, 2017.

DIALLO, D. et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal. **PLoS One**, v.9, n.109442, 2011.

DIAS, L. B. A.; ALMEIDA, S. C. L.; HAES, T. M. et al. Dengue: transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 43, n. 2, 2010.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; VON ZUBEN, A. P. B. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev saúde Pública**, v. 51, n.30, 2017.

HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.31, n. 5, p.906-908, 2015.

LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de Saúde pública**, v. 50, 2016.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v.5, n.3, p.55-64, 2014.

MANIERO, V. C. et al. **Dengue, Chikungunya E Zika Vírus no Brasil**: Situação Epidemiológica, Aspectos Clínicos e Medidas Preventivas. Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa, Universidade Unigranrio, Ano III, v.1, n.1, 2016.

MONTEIRO, E. S. C. et al. Aspectos epidemiológicos e vetoriais da dengue na cidade de Teresina, Piauí - Brasil, 2002 a 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 18, n. 4, p.365-74, 2009.

OLIVEIRA, R. M. A. B.; ARAÚJO, F. M. C.; CAVALCANTI, L. P. G. Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001-2012*. **Epidemiologia e**

Serviços de Saúde, v. 27, n. 1, p.1-10, 2018.

PERNAMBUCO. **Resolução da Comissão Intergestores Bipartite de Pernambuco nº 1734 de 17 de setembro de 2011**. Diário Oficial de Pernambuco, Recife, n. 198, p. 10-15, 2011.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Perfil Socioeconômico, Demográfico e Epidemiológico**. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco, 2016. 238p.

PERNAMBUCO. Secretaria Estadual de Saúde. **Casos e óbitos de dengue, chikungunya e zika: monitoramento dos índices de infestação. Recife: Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco**. 2017. Disponível em: <<http://www.mppe.mp.br/mppe/attachments/article/7318/INFORME%20ARBOVIROSES%20SESPE%20SE%2003-2017.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2016.

ST. JOHN, A. L.; ABRAHAM, S.N.; GUBLER, D. J. Barriers to preclinical investigations of anti-dengue immunity and dengue pathogenesis. *Nature. Reviews Microbiology*, v. 11, n. 6, p. 420-426, 2013.

WAYMOUTH, H. E.; ZOUTMAN, D. E. ; TOWHEED, T. E. Chikungunya-related arthritis: Case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. v. 43, n. 2, p.273-8, 2013.

ZARA, A. L. S. A. et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL, NO PERÍODO DE 2010 A 2015

Maria Carolina Albuquerque de Sousa Martins

Discente do Curso de Medicina
Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias – Maranhão

Marcela Maria Lopes Costa

Discente do Curso de Medicina
Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias – Maranhão

Leticia Pereira Martins

Discente do Curso de Medicina
Universidade Estadual do Maranhão – UEMA
Caxias – Maranhão

Marília Albuquerque de Sousa Martins

Doutora em Melhoramento Genético Animal
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
São Luís – Maranhão

RESUMO: A malária é uma doença infecciosa, tipicamente tropical, provocada por protozoários do gênero *Plasmodium*. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que tenha ocorrido uma redução expressiva no número de casos, bem como na mortalidade mundial por essa parasitose. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico de pessoas infectadas por malária no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015. Foi realizado um estudo

descritivo, retrospectivo e transversal a partir de dados coletados na Vigilância Epidemiológica do estado. Utilizou-se a Incidência Parasitária Anual (IPA), que relaciona o número de casos positivos por mil habitantes. Entre 2010 e 2015, foram notificados 12.828 casos de malária, com redução progressiva de infectados a cada ano. O ano de maior incidência foi 2010, com 29,73% do total de casos. A IPA seguiu a mesma linha de queda, partindo de 0,61, em 2010, para 0,08 em 2015. Quanto ao sexo, a prevalência foi de homens, com mais de 70% do total de casos. As faixas etárias de maiores incidências foram de 20-29 anos e 30-39 anos, com 31,96% e 24,70% do total, respectivamente. A espécie mais prevalente foi o *P. vivax*, com 81,05% do total dos casos. Zé Doca, Pinheiro e Santa Inês apresentaram as maiores incidências da doença, com, respectivamente, 24,46%, 23,11% e 9,34% do total. Os resultados mostraram redução anual do número de casos, entre 2010 e 2015, com maior prevalência de infecção por *P. vivax*, em homens, de 20 a 29 anos.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia, Maranhão, Plasmodium, Saúde Pública

ABSTRACT: Malaria is an infectious disease, typically tropical, caused by protozoa of the genus *Plasmodium*. The World Health Organization (WHO) estimates that there has been a significant reduction in any number of

cases such as the worldwide disease caused by this parasite. The objective of this study was to analyze the epidemiological profile of people infected with malaria in the state of Maranhão, from 2010 to 2015. A descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out based on data collected in the State Epidemiological Surveillance. An Annual Parasitic Incidence (IPA) was used, which lists the number of positive cases per thousand inhabitants. Between 2010 and 2015, 12,828 cases of malaria were reported, with progressive reduction of infected individuals each year. The largest year was 2010, with 29.73% of the total cases. The IPA followed a downward trend, from 0.61 in 2010 to 0.08 in 2015. As for sex, the prevalence was for men, with more than 70% of the total cases. The age groups of the highest incidence were 20-29 years and 30-39 years, with 31.96% and 24.70% of the total, respectively. The most prevalent species was *P. vivax*, with 81.05% of the total cases. Zé Doca, Pinheiro and Santa Inês are the incidence of the disease, with, respectively, 24.46%, 23.11% and 9.34% of the total. The results show that the number of cases, between 2010 and 2015, has a higher incidence of *P. vivax* infection in men, from 20 to 29 years.

KEYWORDS: Epidemiology, Maranhão, Plasmodium, Public health

1 | INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, tipicamente tropical, causada pelo *Plasmodium sp.* e transmitida através da picada do mosquito *Anopheles*. Segundo Longo et al. (2017), trata-se da mais importante das doenças parasitárias humanas. De acordo com o relatório da Organização Mundial da Saúde, houve uma redução expressiva no número de casos da doença, bem como uma redução na mortalidade mundial por essa parasitose (WHO, 2016). Entretanto, ainda de acordo com o relatório, o Brasil permanece entre os 91 países endêmicos para a doença.

A região Amazônica, que compreende os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, se destaca no cenário nacional como região mais prevalente de Malária, em virtude, principalmente, das condições ambientais e socioeconômicas da população, que propiciam a transmissão da patologia. A ocupação desordenada do ambiente e a presença de garimpeiros, madeireiros e agricultores em habitações precárias favorece o contato com o mosquito transmissor (SILVA et al., 2009). Apesar disso, na última década, a região apresentou redução em metade dos casos (LAPOUBLE et al., 2015).

No que se refere ao estado do Maranhão, desde 1999, os planos de combate à doença vêm se mostrando eficazes, permitindo ao estado registrar as maiores quedas na incidência entre todos os estados amazônicos (SILVA et al., 2009). Desde a criação do Programa Nacional de Controle da Malária, tem-se investido na criação de políticas e orientações fundamentadas em evidências. A constituição dessas diretrizes, aliada ao aperfeiçoamento das ações de vigilância epidemiológica e dos esquemas de

tratamento, têm garantido resultados positivos na região, principalmente após o ano de 2005 (LAPOUBLE et al., 2015).

Além disso, tendo em vista que o Brasil é responsável por metade dos casos de malária registrados na América do Sul, em 2008, surgiu a convenção entre os estados da Amazônia para concretizar o Manejo Integrado de Vetores (MIV), cuja execução inclui intervenções fundamentadas em características epidemiológicas com ações intersetoriais e multidisciplinares, a fim de conter a multiplicação de vetores (PAHO, 2005 apud LAPOUBLE et al., 2015).

Nesse contexto, diante da necessidade de avançar na redução do impacto da malária, a OMS estabeleceu a “Draft Global Technical Strategy for Malaria” 2016–2030 (GTS), que aliada ao “Action and Investment to Defeat Malaria” (AIM) 2016-2030 destacam a importância de intervenções universais.

No entanto, mesmo diante do empenho para monitoração e redução de casos registrados, fenômenos como a resistência de vetores aos inseticidas, aliado à migração humana, têm contribuído para o surgimento e progresso da doença. Dessa maneira, a malária continua atualmente com ônus importante, sobretudo, em regiões tropicais, podendo avançar em regiões não endêmicas (LONGO et al., 2017).

2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo, quantitativo, transversal e retrospectivo, a partir de dados referentes aos casos de Malária, no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015, coletados na sede da Vigilância Epidemiológica do estado, localizada na cidade de São Luís – MA.

Foram considerados para o estudo apenas os casos notificados e confirmados como positivos para a doença, sendo analisados quanto ao número total de casos por ano, a distribuição por sexo, faixa etária e espécie do parasito causador. A positividade é determinada a partir da confirmação da presença do protozoário no sangue do indivíduo infectado.

Os dados foram analisados também quanto à distribuição nas Regiões de Saúde (Unidades Regionais de Saúde [URS]), sendo elas: Área Metropolitana de São Luís, URS de Rosário, URS de Itapecuru Mirim, URS de Chapadinha, URS de Codó, URS de Pinheiro, URS de Viana, URS de Santa Inês, URS de Zé Doca, URS de Açailândia, URS de Imperatriz, URS de Balsas, URS de São João dos Patos, URS de Presidente Dutra, URS de Pedreiras, URS de Barra do Corda, URS de Bacabal, URS de Caxias e URS de Timon.

Foi analisada ainda a Incidência Parasitária Anual (IPA), um indicador que descreve o risco de se adoecer por Malária. Este indicador relaciona o número de exames positivos de Malária, por mil habitantes, na região avaliada, em um determinado ano (BRASIL, 2017).

De acordo com os resultados, a localidade pode ser classificada em:

- Alto Risco (IPA \geq 50 casos/1 mil hab.);
- Médio Risco (IPA entre 10 e 49 casos/ 1 mil hab.);
- Baixo Risco (IPA < 10 casos/ 1 mil hab.).

Os dados foram organizados e comparados a partir de gráficos e tabelas elaboradas no Microsoft Excel.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 2010 e 2015, foram notificados 12.828 casos positivos de Malária no estado do Maranhão, com uma queda crescente e progressiva ao longo dos anos (Figura 1). O ano de 2010, com 3.815 casos positivos, se destacou entre os demais por apresentar a maior incidência, com 29,73% dos casos, seguido por 2011, com 3.570 casos (27,82%), 2012, com 2.216 (17,27%), 2013, com 1.397 (10,89%), 2014, com 1.255 (9,78%) e 2015, com 575 casos positivos (4,48%). Apesar do declínio visível ao longo do período estudado, a redução foi mais significativa entre 2014 e 2015, com uma taxa de queda de 54,18%.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entre 2010 e 2015, houve uma redução de 18% na taxa de incidência de malária no mundo, caindo de 76 para 63 casos a cada mil habitantes (WHO, 2017). De forma semelhante, no Brasil também tem se observado uma redução na incidência, em virtude principalmente de uma intensificação da vigilância e controle da doença, a partir do Programa Nacional de Controle da Malária – PNCM, implantado em 2003 no país (BRASIL, 2014). O PNCM, a partir do diagnóstico precoce, tratamento adequado e controle do vetor, visa reduzir a incidência da doença, bem como a letalidade e a gravidade dos casos (BRASIL, 2010).

O Maranhão, junto com os estados do Acre, Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e Mato Grosso compõem a Região Amazônica, uma área destacada entre as demais regiões do Brasil como endêmica para a Malária (SANTOS et al., 2013). Essa região é responsável por cerca de 99% de todos os casos autóctones no Brasil, mas desde 2000, é possível observar uma redução de mais de 50% do total de casos da doença, com diminuição ainda dos casos graves e dos óbitos por malária (BRASIL, 2017).

Segundo a Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão (BRASIL, 2015), no ano 2000, o estado apresentava 31 municípios de Alto Risco de transmissão (mais de 50 casos a cada mil habitantes) e outros 39 municípios de Médio Risco (de 10 a 49 casos a cada mil habitantes).

Observa-se na Figura 1, que a Incidência Parasitária Anual (IPA) do Maranhão

seguiu a mesma linha de queda dos valores absolutos de casos, partindo de 0,61, em 2010, para 0,08 casos a cada mil habitantes, em 2015.

Essa importante redução na IPA, corrobora as afirmações de que o Maranhão está aplicando medidas efetivas de combate ao parasita e ao vetor, e já pode ser classificado como um estado de “Baixo Risco” (IPA 0,1% a 9%), semelhante ao descrito por Rodrigues (2016), no mesmo período de estudo, em cidades como Porto Velho, também componente da Amazônia Legal.

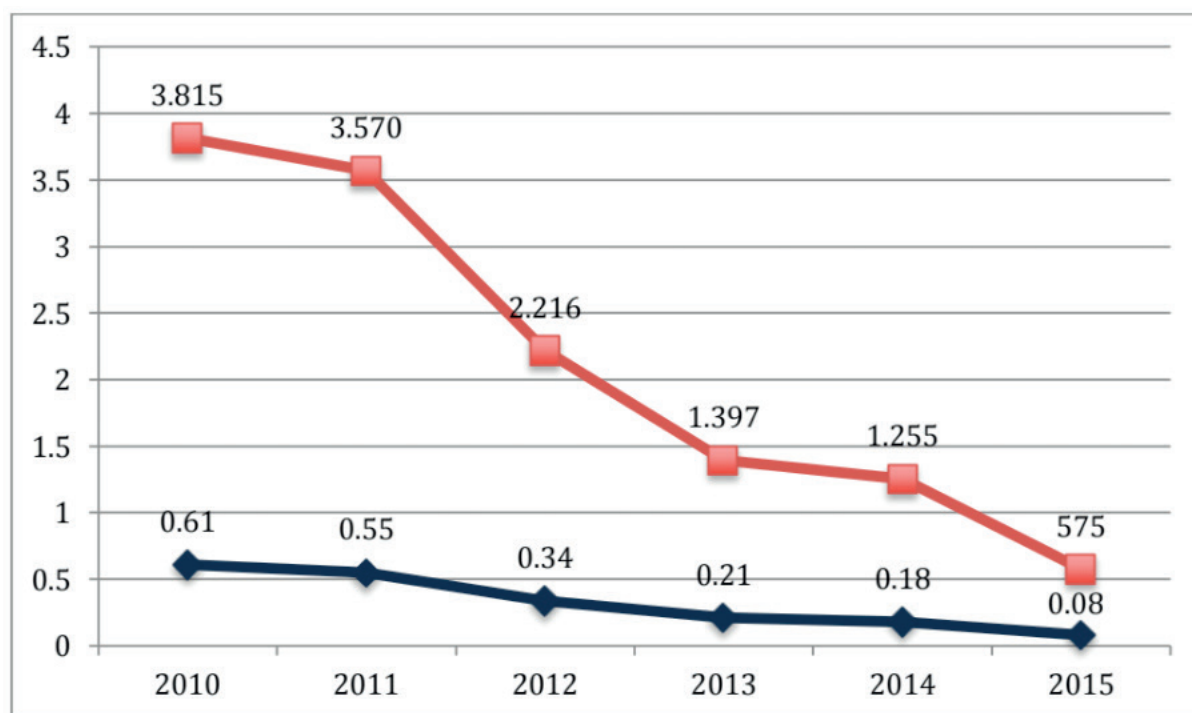


Figura 1 - Distribuição do número de casos e da Incidência Parasitária Anual (IPA), no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

No presente estudo, verifica-se também que houve prevalência do sexo masculino, que por sua vez, representou, em todos os anos do estudo, mais de 70% do total de casos da doença, se comparados às mulheres (Figura 2). O ano de maior predomínio masculino foi o ano de 2013, em que a taxa de prevalência foi de 81,31% dos casos em comparação com as mulheres (1.136 casos dentre os 1.397 do total). Em seguida, está o ano de 2015, com prevalência masculina de 78,26% dos casos; 2012, com taxa de 77,93% de homens e 2014, com 77,37% do total. Os anos de 2010 e 2011 apresentaram as menores frequências masculinas do período estudado, com 72,42% e 72,32% respectivamente.

A predominância masculina entre os casos de infecção, também foi encontrada no estudo de Mesquita et al. (2013) e de Araújo et al. (2017). Ambos descrevem que a dominância do sexo masculino possivelmente esteja relacionada com a maior exposição ao vetor nos períodos crepusculares, isto é, no início da manhã e no final da tarde, que representam os horários de saída e chegada do trabalho, assim como também, os horários de maior possibilidade de contato peridomiciliar com o mosquito.

Como no Brasil a maior incidência da doença ocorre em regiões rurais ou

indígenas, os homens ainda representam o grupo de maior envolvimento com as atividades externas da família, como a agricultura, pesca e extração de madeira, que os expõem também aos criadouros naturais do vetor (ARAÚJO, 2017).

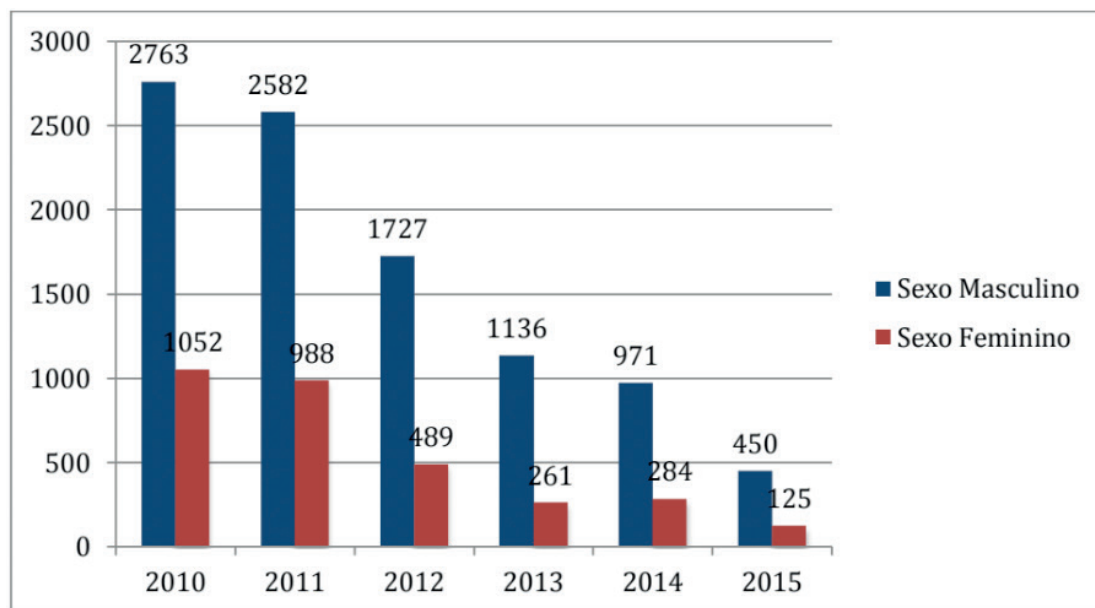


Figura 2 - Distribuição do número de casos de Malária por sexo, no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015.

A faixa etária de maior incidência, no período estudado, foi de 20 – 29 anos (Tabela 1), correspondendo a cerca de 31,96% do total de casos (n=4100 casos). Logo em seguida, com 24,70% do total de casos registrados ao longo dos anos do estudo, está a faixa etária dos 30 aos 39 anos, com 3169 casos. Isso demonstra que a maior parte dos infectados é adulto jovem e economicamente ativo. Considerando que a maioria dos casos da doença se concentre nas áreas rurais e semi-rurais do estado, estas porcentagens sugerem mais uma vez forte relação com as atividades desenvolvidas por essa população, dentre as quais, a agricultura e o extrativismo, que a expõe aos focos de contaminação pelo vetor (MESQUITA et al., 2013).

Crianças com idades inferiores a 4 anos e idosos, acima dos 60 anos, representaram os grupos de menor acometimento da doença, com 3,74% e 2,68% do total, respectivamente. Estes resultados também encontrados no estudo de Mesquita et al. (2013). Em contrapartida, estudos como o de Araújo et al. (2017), apontam resultados diferentes, na medida em que as crianças com inferiores a 8 anos constituem o segundo grupo mais acometido, com 20,15% dos casos, atrás apenas dos indivíduos de 20 a 29 anos.

ANO/ IDADE	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
0 – 4	143	161	96	31	42	8	481
5 – 9	164	206	81	29	43	10	533
10 - 19	718	616	247	131	139	60	1911
20 - 29	1.169	1079	796	480	383	193	4.100
30 - 39	820	809	568	421	373	178	3169
40 – 49	431	427	287	229	177	85	1636
50 – 59	226	179	94	52	69	34	654
>60	144	93	47	24	29	7	344
TOTAL	3815	3570	2216	1397	1255	575	12828

Tabela 1 - Distribuição dos casos de Malária, por faixa etária, no estado do Maranhão, no período de 2010 a 2015

Analisou-se ainda quais as porcentagens de incidência de cada uma das espécies de *Plasmodium sp.* responsáveis pela infecção (Figura 3). Em todos os anos, a maior parte dos casos positivos, esteve relacionada com a infecção por *P. vivax*, que representou 81,05% do total dos casos (10.398 dentro de 12.828 casos), seguida pela infecção por *P. falciparum*, com 15,42% do total. A menor prevalência foi de infecção por *P. malariae*, com apenas 10 casos (0,07%). Foram registrados ainda 441 casos de dupla infecção por *P. falciparum* e *P. vivax*, representando 3,43%.

Dentre as mais de 156 espécies existentes de protozoários do gênero *Plasmodium*, apenas cinco dessas espécies foram identificadas como os agentes etiológicos da Malária Humana: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, e *P. knowlesi*. Dentre estas, apenas as três primeiras foram relacionadas com as infecções por Malária no Brasil (BRASIL, 2017).

De forma semelhante ao encontrado no presente estudo, Mesquita et al. (2013) também descreveu que o *P. vivax* esteve relacionado com o maior número de casos de malária no Maranhão, em uma taxa de incidência de 76,11% do total de casos. Outros estudos, como o de Rodrigues (2016), comprovam que a predominância do *P. vivax* não é restrita ao estado, na medida em que descreveu uma taxa de incidência da espécie de 91,3% no ano de 2010, na cidade de Porto Velho.

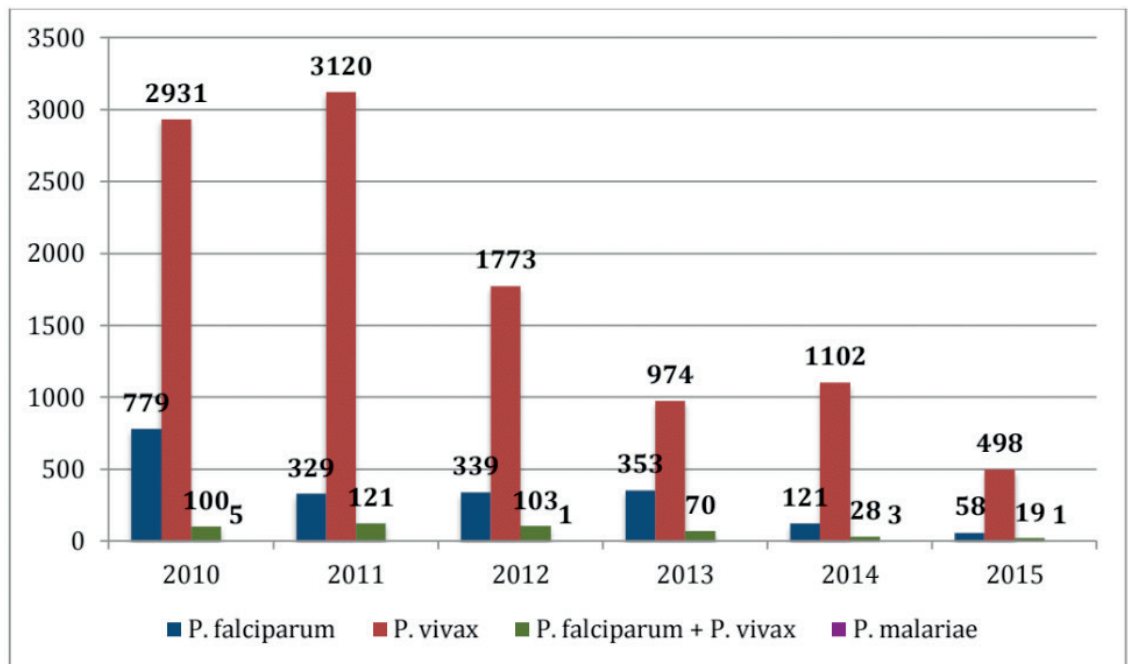


Figura 3 - Distribuição dos casos de Malária de acordo com a espécie de *Plasmodium sp.* responsável pela infecção.

Os vetores e parasitas responsáveis pela maior parte das doenças tropicais dependem de temperatura, vegetação natural, umidade e tipos de cultura ideais para sua sobrevivência, não conseguindo se adequar a outras condições climáticas e ambientais (SANTOS et al., 2013).

Santos et al. (2013) afirma em seu estudo que a intensidade das chuvas determina a disseminação do vetor. Elevados índices pluviométricos e chuvas muito intensas destroem os criadouros do mosquito e os dispersam para locais inadequados, provocando a redução na incidência da malária. De forma semelhante, nos períodos de seca, também ocorre redução do número de casos. As chuvas moderadas, típicas no estado do Maranhão, nos meses de julho e agosto, constituem fator importante na transmissão da doença.

Dentre as 19 regiões de saúde do Maranhão, as URS de Zé Doca, Pinheiro e Santa Inês apresentaram as maiores incidências da doença com, respectivamente, 24,46%, 23,11% e 9,34% dos 12.828 casos positivos registrados no estado durante os anos do estudo (Figura 4).

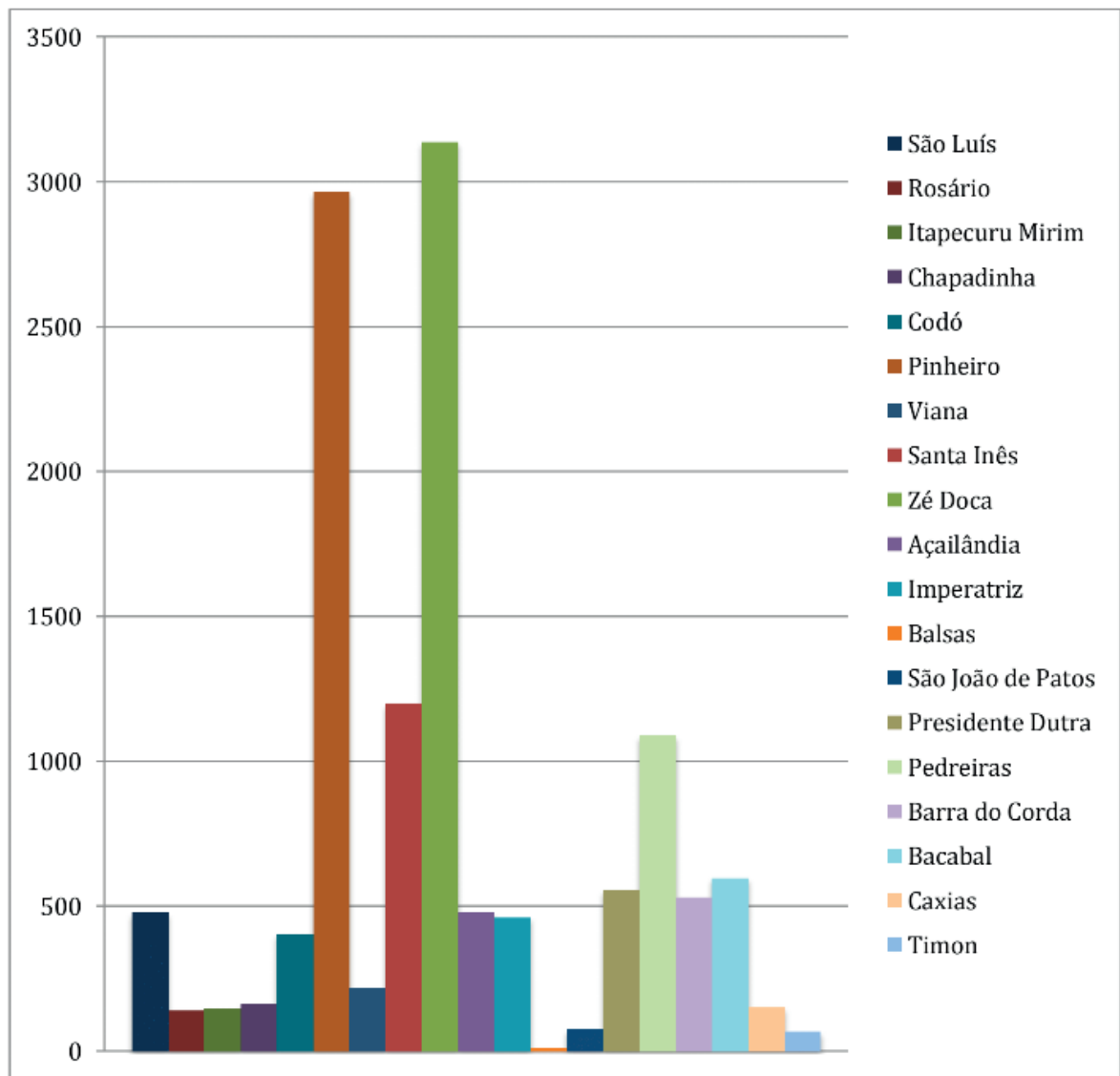


Figura 4 - Distribuição do total de casos de Malária entre as URS do Maranhão.

As três regiões com as maiores percentagens estão localizadas no oeste do estado, regiões de características predominantemente amazônicas e cujos fatores ambientais, como o clima tropical, a temperatura e a umidade elevadas representam potenciais criadouros do mosquito *Anopheles* e favorecem a multiplicação e a disseminação da espécie, destacando o Maranhão como região potencial para a manutenção de elevadas concentrações da doença (SANTOS et al., 2013). A falta de planejamento urbanístico e o crescimento desordenado de cidades também favorecem o desenvolvimento e a dispersão do vetor, na medida em que provoca um desequilíbrio no ecossistema natural e favorece a formação de criadouros (MESQUITA et al., 2013).

4 | CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que a malária ainda se destaca como uma doença importante no estado do Maranhão, mas

já apresenta significativas quedas na quantidade de casos ao longo dos anos. Apesar de se distribuir entre todas as faixas etárias e entre ambos os sexos, é mais prevalente em homens jovens, de 20 a 29 anos. O *Plasmodium vivax* é o agente etiológico mais comum da doença, quando comparado às outras espécies de *Plasmodium*., não só no Maranhão, como também nos outros estados do país.

Quanto à distribuição entre as regiões do estado, as áreas de Zé Doca, Pinheiro e Santa Inês, mais ao oeste do estado, se destacam por abrigarem as maiores concentrações de pessoas infectadas, possivelmente pela proximidade e semelhança com a Região Amazônica, da qual o estado faz parte.

Incentivar programas de combate à Malária se faz necessário, quando se deseja melhorar a Saúde Pública do estado do Maranhão. O diagnóstico precoce, o tratamento oportuno e assegurado e o combate ao vetor são medidas de fundamental importância que permitiram classificar o Maranhão atualmente como estado de Baixo Risco para a doença.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, M. C.; CELLA, W. **Perfil epidemiológico da malária no município de Tapauá – AM**, no período de 2006 à 2015. Amazonas: Universidade Estadual do Amazonas, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1 ed. Brasília, DF, 2017. v. 3.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília, DF, 2014.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde. Secretaria Adjunta de Atenção Primária em Saúde. Superintendência de Epidemiologia e Controle de Doenças. **Programa Estadual de Controle da Malária**: “Avançando no rumo certo para o efetivo controle”. São Luís, MA, 2015.

LAPOUBLE, O. M. M.; SANTELLI, A. C. F. S.; MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012. **Revista Panamericana de Salud Pública**. Brasília, v. 38, n. 4, p. 300-306, 2015.

LONGO, D. L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 19. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

MESQUITA, E. M. et al. Levantamento Epidemiológico da Malária no estado do Maranhão, Brasil, nos anos de 2007 a 2012. **Rev. Ciênc. Saúde**. São Luís, v. 15, n.1, p. 11-18, jan.-jun. 2013.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Malaria Vector Control**: Integrated vector management. Washington, 2005. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2640:integrated-vectormanagement-ivm&Itemid=3625&lang=en>. Acesso em: 19 jun. 2018.

RODRIGUES, S. J. F. **Análise epidemiológica dos casos e da incidência de malária por região administrativa no município de Porto Velho no período de 2010 a 2015**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Faculdade São Lucas, Porto Velho, 2016.

SANTOS, J. L. C.; CERQUEIRA, H. D. V.; LIMA, H. S. A Malária e a sua relação com os fatores climáticos em São Luís do Maranhão no ano de 2010. **Acta Brazilian Science**. São Luís, v. 2, n.1, p. 95-103, jul. 2013.

SILVA, A. R. et al. Controle da malária no Estado do Maranhão. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 42, n. 3, p. 318-324, jun. 2009.

WHO. **World malaria report 2017**. Geneva, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259492/9789241565523-eng.pdf;jsessionid=6E6A338BF17EF21A53E541CCEB48FFA0?sequence=1>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

USO DE TERAPIAS NATURAIS DURANTE O TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE *PLASMODIUM VIVAX* NO MUNICÍPIO DE PORTO VELHO, RONDÔNIA

André Luiz de Souza Ramalho

União das Escolas Superiores de Rondônia,
Departamento de Enfermagem

Onássis Boeri de Castro

Faculdades Integradas Aparício Carvalho,
Departamento de Medicina

Raida Alves Lima

Faculdades Integradas Aparício Carvalho,
Departamento de Medicina

Letícia Helena de Carvalho

Faculdades Integradas Aparício Carvalho,
Departamento de Medicina

Yasmin Dene

Faculdades Integradas Aparício Carvalho,
Departamento de Medicina

Caroline Rocha Burnett

Faculdades Integradas Aparício Carvalho,
Departamento de Medicina

RESUMO: Estudo de abordagem quantitativa, cujo objetivo foi investigar o uso de plantas medicinais durante o tratamento da malária vivax por 85 usuários de serviços de saúde pública no município Porto Velho – Rondônia – Brasil. Os dados foram coletados por meio de revisão de prontuários, posteriormente organizadas e analisadas. Os resultados mostraram que 12,9 % dos participantes utilizaram terapias naturais no decorrer do tratamento da malária. As plantas utilizadas

como coadjuvantes foram : Boldo (*Plectranthus barbatus* Andrews), Caequeija (*Bacharis trimera* (Less) D.C, Folha laranjeira (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck), Camomila (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert.), Chá Pição (*Bidens pilosa*), Chá pau do tenete (*Quassia ama* L.), Chá Quina-quina (*Coutarea hexandra* (Jacq.) K.Schum.), Chá Insulina Vegetal (*Cissus sicyoides* L.), Ipê (*Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standl). Embora somente a quina e o picão tenham, comprovadamente, propriedades que combatem a malária. Os dados obtidos demonstram que os moradores de Porto Velho é detentora de um conhecimento rico sobre a flora medicinal da localidade e revela também a diversidade botânica existente em Rondônia. **PALAVRAS-CHAVE:** Malária. Amazônia. Terapias Naturais.

ABSTRACT: A quantitative approach, whose objective was to investigate the use of medicinal plants during the treatment of vivax malaria by 85 users of public health services in Porto Velho - Rondônia - Brazil. Data were collected through medical records review, later organized and analyzed. The results showed that 12.9% of the participants used natural therapies during malaria treatment. The plants used as coadjuvants were Boldo (*Plectranthus barbatus* Andrews), Caequeija (*Bacharis trimera* (Less) DC, Orange leaf (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck),

Chamomilla (Chamomilla recutita (L.) Rauschert. Bidens pilosa), Tenean wood tea (Quassia ama L.), Quina-quina tea (Coutarea hexandra (Jacq.) K.Schum.), Vegetable Insulin Tea (Cissus sicyoides L.), Ipê (Tabebuia impetiginosa DC.) Stand. Although only the quina and the picão have, proven, properties that combat malaria. The data obtained demonstrate that the residents of Porto Velho possess a rich knowledge about the local medicinal flora and also reveals the botanical diversity existing in Rondônia.

KEYWORDS: Malaria. Amazon. Natural Therapies.

1 | INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e transmitida ao homem através da picada de fêmeas *Anopheles* (MS/SVS, 2016). Apesar dos grandes trabalhos no Brasil e no mundo para o controle da malária e uma diminuição significativa da morbidade e mortalidade desta doença em muitas regiões endêmicas, a enfermidade persiste sendo a infecção parasitária mais importante que acomete o homem (RIBAS, 2015). Globalmente, estima-se que 3,2 bilhões de pessoas em 95 países e territórios estão em áreas de risco de infecção e 1,2 bilhões são de alto risco. De acordo com o *Malária Report 2015*, ocorreram 214 milhões de casos de malária em 2015 e 498.000 mortes pela moléstia. A doença é considerada endêmica nas regiões tropicais e subtropicais da África, sudeste da Ásia e América Latina (WHO, 2016).

No Brasil, a prevalência dos casos de malária estão concentrados na região Amazônica, área considerada endêmica para a transmissão. Os estados mais acometidos incluem o Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (MS/SVS, 2016). Em 2015 foram notificados no Estado de Rondônia 6690 casos de Malária sendo 6013 *P. vivax*, *P. falciparum* 653 e pacientes com infecção mista por *P. falciparum* e *P. vivax* 24 casos (BRASIL, 2016).

Os antimaláricos padronizados pelo ministério da saúde são distribuídos de forma gratuita em todo país, sendo compostos por diversos medicamentos. Os esquemas mais utilizados são cloroquina, primaquina, artemeter e lumefantrine, prescritos pelos profissionais de saúde de acordo com o tipo de malária diagnosticada e espécie de *Plasmodium*. Os eventos adversos associados aos antimaláricos incluem prurido, náuseas, vômitos, dores abdominais e cólicas (BRASIL, 2010).

As plantas medicinais na região amazônica representam a principal forma de tratamento de doenças para a maioria das populações de baixa renda devido às influências culturais e ao custo proibitivo dos produtos farmacêuticos. Para um grande número de pessoas pobres da zona rural e urbana nessa região, as plantas medicinais oferecem o único meio de tratamento disponível tanto para as doenças menos graves quanto para as mais sérias (FREITAS & FERNANDES, 2006).

Desde o homem primitivo, o uso de plantas medicinais é realizado para o

tratamento de diversos males. Inúmeras espécies vegetais são utilizadas no tratamento direto ou como auxiliar em diversas doenças, tais como febres, malária e verminoses. Dentre estas enfermidades a malária tem um maior índice, seja pela frequência com que ocorre, seja pelos prejuízos que causa à saúde humana (TOMCHINSKY, 20014).

O interesse pelo estudo surgiu para avaliar o comportamento diante dessa circunstancia, quais os métodos que são utilizados durante tratamento no combate à malária, pois o entendimento das reações e da motivação das pessoas em relação ao tratamento da doença é fundamental para a execução de estratégias de controle que sejam adequadas a cada realidade, principalmente em relação à educação em saúde, pois ela deve ser realizada levando em consideração as pessoas, como sujeitos e coletividades que optam por viver de acordo com suas escolhas, criando novas possibilidades de satisfação de necessidades, desejos e interesses.

Questionamos se as plantas eram usadas como tratamento alternativo ou complementar ao tratamento alopático preconizado pelo Ministério da Saúde.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo quantitativo, realizado revisão de prontuários, objetivamos investigar o uso de plantas medicinais durante o tratamento da malária *vivax* por usuários de serviços de saúde pública. Os dados foram coletados de 85 participantes da pesquisa maior intitulada Co-blister “Estudo de eficácia e segurança de um novo co-blister de cloroquina e primaquina para tratamento de malária por *Plasmodium vivax* não complicada”. Pesquisador responsável Dhelio Batista Pereira, projeto aprovado do CEP no dia 10/02/2011, SISNEP 399431.

O estudo foi realizado no Município de Porto Velho, capital do Estado de Rondônia. A área territorial do município é de 34.082,37km², população é de 428.527 habitantes e sua Densidade demográfica é de 12,57 hab./km² (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Censo demográfico 2010).

Executado no CEPEM, Centro de Pesquisa em Medicina Tropical de Rondônia, foi fundado há cerca de 25 anos é vinculado à Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Rondônia, desempenha atividades de ensino e pesquisa em colaboração com instituições locais e internacionais, nas áreas de saúde pública, infectologia e patologias tropicais e ciência básica.

A confirmação da grafia dos nomes científicos e sinonímia botânica foi obtida através da consulta ao índice de espécies por meio do programa Tropicos – Missouri Botanical Garden para identificação quanto a espécie das plantas utilizadas. Para a identificação das terapias usadas pelos participantes foi abordado a família, nome científico, parte utilizada, nome popular, forma de preparo e suas propriedades.

3 | RESULTADOS E DISCURSSÃO

Foi possível observar que a malária *vivax* é mais prevalente no sexo masculino com 76,7%, contra 24,71 % sexo feminino. Situam-se em uma faixa etária da seguinte ordem: 20 % de 19 a 29 anos; 35,29 %, de 30 a 39 anos; 27,05 %, de 40 a 49 anos; 14.11%, de 50 a 59 anos; e 3,52 % de 60 a 69 anos.

Quanto ao local de provável aquisição da Malária 55,29 % foi infectado na zona rural, 38,82 % na zona urbana e 9,09 % não soube informar onde adquiriu a enfermidade. Em relação a infecção por malária 88,23 % dos participantes já tinham adquirido Malária alguma vez na vida, 11,76 % foi diagnosticado pela primeira vez.

A maioria trabalha de forma autônoma 37,64 %, pôde-se observar quanto ao comportamento do uso de bebidas alcoólicas foi declarada pela maioria dos participantes 56,47%, a prática do tabagismo o numero foi menor 35,29 %. O tempo de diagnóstico da doença referido pelos participantes obteve-se média 3,89 dias aproximadamente de sintomas até a confirmação do exame positivo por análise gota espessa.

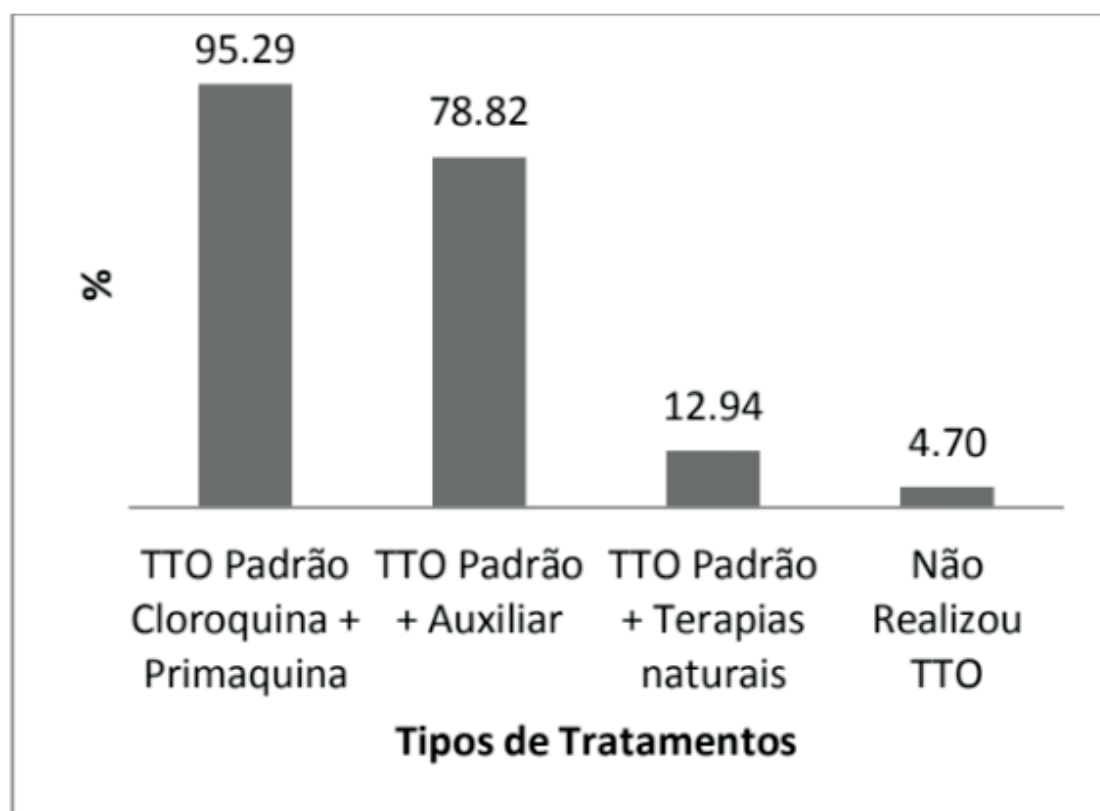


Figura 1. Tipos de tratamentos, em percentual, utilizados por pacientes acometidos por Malária *Vivax* em Porto Velho – RO.

Os resultados da Figura 1 pode-se notar que houve um predomínio de participantes que realizaram o uso das terapias auxiliares foram de 78,82 %, as terapias auxiliares como antipiréticos ou analgésicos são os medicamentos que foram mais usados, isso é justificável, pois para aliviar os sintomas da doença e os eventos causados pelos medicamentos do tratamento padrão cloroquina e primaquina. A prevalência

no tratamento para malária com esquema terapêutico preconizado pelo ministério da saúde mais as terapias naturais pelos sujeitos pesquisados foram bem inferior 12,94 %, utilizaram as plantas medicinais como forma complementar no tratamento da malária, tornando o processo da enfermidade menos doloroso e traumático.

O uso de plantas medicinais não se restringe às zonas rurais ou regiões carentes de assistência médica e farmacêutica. Tudo indica que são usadas intensamente também no meio urbano, como forma alternativa ou complementar aos medicamentos alopáticos (BOCARDI, 2008). Resultados diferentes encontrados, pois a incidência do uso na nossa pesquisa foi baixa, cerca de 12,94 %.

A Tabela 1 descreve o numero de vezes que os principais medicamentos que tiveram início de uso anterior ao dia do diagnóstico da malária e sua indicação terapêutica. Os medicamentos que tiveram início de uso anterior ao dia do diagnóstico da doença mais frequentes foram: antipiréticos e analgésicos (46,6%), antihipertensivos (3,4%), antihistamínicos (2,3%), antieméticos (1,1%) usados com a indicação terapêutica de febre, mialgias e cefaleias; pressão alta arterial; prurido; e náuseas e vômito, respectivamente.

Medicamentos em uso	Número de vezes usados	
Antipiréticos e analgésicos	41	(46,6%)
Antiácidos/pirose	3	(3,4%)
Antihipertensivos	3	(3,4%)
Antihistamínicos	2	(2,3%)
Antieméticos	1	(1,1%)
Antibióticos	1	(1,1%)

Tabela 1. Medicamentos utilizados antes do diagnóstico da malária.

Após o início do estudo o relato de uso de medicamentos foi registrado em 77,3% da população. O numero de vezes que os principais medicamentos foram usados e sua indicação terapêutica estão descritos na Tabela 2.

Medicamento em uso	Número de vezes usados	
Antipiréticos e analgésicos	91	(50,3%)
Chás (Terapias Naturais)	29	(16,0%)
Antihipertensivos	15	(8,3%)
Antihistaminicos	14	(7,7%)
Antiácidos	13	(7,2%)
Psicotrópicos	12	(6,6%)
Antibióticos	4	(2,2%)
Antieméticos	3	(1,7%)
Total de uso	181	(100%)

Tabela 2. Medicamentos utilizados após o diagnóstico de malária.

A maior parte dos participantes fez uso de antipiréticos ou analgésicos são medicamentos que foram mais usados, 91 vezes (50,3%), seguido do uso dos chás (terapias naturais) automedicados, 29 vezes (16,0%). A maior frequência de uso dos antipiréticos/analgésicos, bem como de antihistamínicos, ocorreu nos três primeiros dias.

Foi possível identificar através das tabelas 1 e 2 que as práticas caseiras do uso de medicina popular só se deu por meio do conhecimento do diagnóstico da malária, anterior a ao diagnóstico nenhum participante tinha realizado algum uso de terapias naturais. É evidente que as plantas medicinais são utilizadas pelos usuários pesquisados apenas como tratamento complementar da malária. Pela percepção de sua eficácia em diminuir os sinais e sintomas sentidos e em atuar diretamente sobre a parte do corpo afetada.

Família	Nome Científico	Parte utilizada	Tipo de preparo	Nome comum	Propriedades*
ASTERACEAE	<i>Bidens pilosa</i> L.	Planta inteira	Infusão	Picão preto	Adstringente, amarga, antiartrítica, antibacteriana, antibiótica, antiblenorrágica, antidiarréica (as flores), antidisentérica, antiedêmica, antiemética, antiescorbútica, antiespasmódica, anti-hemorroidária, antiinflamatória, antileucorréica, antimalárica, antimicrobiana, antipirética, anti-reumática, anti-séptica, aperitiva, carminativa, catártica, cercaricida, cicatrizante, depurativa, desobstruente do fígado, diurética, emenagoga, emoliente, estimulante, expectorante, galactagoga, hemostática, hepatoprotetora, hipoglicemiante drástica, hipotensiva, hipotensora, mucilagínosa, odontálgica (a raiz), sedativa, sialagoga, tônica do sangue, tranquilizante, vermífuga, vulnerária.
ASTERACEAE	<i>Bacharis trimera</i> (Less) D.C.	Folha	Infusão	Carqueja	Amarga, antianêmica, antiasmática, antibiótica, antidiarréica, antidiabética, antidispéptica, antigripal, anti-hidrópica, antiinflamatória, anti-reumática, anti-Trypanosoma cruzi (causador da moléstia de Chagas), aperiente, aromática, colagoga, depurativa, digestivo, diurético, emoliente, eupéptica, estimulante hepática, estomáquica, febrífuga, hepática, hepatoprotetora, hipocolesterolêmica, hipoglicêmica, laxante, moluscocida (contra Biomplalaria glabrata, hospedeiro intermediário do Schistosoma mansoni, causador da esquistossomose), sudorífera, tenífuga, tônico, vermífuga.

ASTERACEAE	<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert.	Inflorescências	Infusão	Camomila	Antiinflamatória tópica, antineurálgica, antiespasmódica, analgésica, aperiente, anti-séptica, antiasmática, anti-reumática, antigripal, anti-hemorroidária, antidispéptica, antialérgica, anti-histérica, calmante, carminativa, cicatrizante, desinfetante, emenagoga, emética, emoliente, estomáquica, eupéptica, maturativa, protetora solar, vermífuga, sedativa suave, sudorífica, tônica.
BIGNONIACEAE	<i>Tabebuia impetiginosa</i> (Mart. ex DC.) Standl.	Casca	Decocção	Ipê	Adstringente, analgésico, antiblenorrágica, antimicrobiana (gram +), antiinflamatória, antiinfeciosa, antitumoral, antineurálgica, anti-sifilítica, antibactericida, antifungo, depurativa, diurético.
LAMIACEAE	<i>Plectranthus barbatus</i> Andr.	Folha	Maceração	Boldo	Antidispéptica, anti-reumática, broncodilatadora, calmante, cardioativa, carminativa, colagoga, colerética, estomáquica, hepática, hiposecretora gástrica, hipotensora, tônica.
RUBIACEAE	<i>Coutarea hexandra</i> (Jacq.) K.Schum.	Casca	Decocção	Quina-quina	Adstringente, anti-inflamatória, antimaláricas, cicatrizantes e tonificantes. Os ativos que a constituem são alcaloides, essências, princípios amargos, quinino e taninos.
RUTACEAE	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck.	Folha	Infusão	Laranja	Analgésica, anti-helmíntica, anti-hemorragica, anti-reumática, antitérmica, aperiente, calmante do sistema nervoso, ciática, depurativa, digestiva, diurética, emenagoga, estimulante, laxante, regulador intestinal, sudorífera, tônica.
SIMAROUBACEAE	<i>Quassia amara</i> L.	Folha	Infusão	Pau de tenente	Adstringente, antiespasmódico, aperiente, depurativo, digestivo, febrífugo, anti-inflamatório e vermífugo.
VITACEAE	<i>Cissampelos grandifolia</i> L.	Folha	Infusão	Insulina Vegetal	Hipotensora, sudorífica, anti-reumática, antidiabética, antiinflamatória, estomáquica e anti-hemorroidária.

Tabela 3. Família, Nome científico, Parte utilizada, tipo de preparo, nome popular e propriedades quanto ao(s) uso(s) das principal(is) terapias citadas por 11 participantes no município de Porto Velho, RO, Brasil.

*(Botanical Garden, 2017).

Os resultados obtidos mostraram que o uso de plantas medicinais ainda é um importante recurso utilizado para a manutenção da saúde nos participantes estudados. O número de plantas citadas é considerado baixo (9 espécies), resultado não esperado devido à região amazônica possuir uma grande riqueza biológica formada pelos ambientes naturais. Suponho que a facilidade de acesso a centros médicos e farmácias diminui a dependência da utilização dos recursos naturais e ainda pelo fato da população estudada ser moradora da zona urbana.

Pesquisa realizada por Ferreira (2008) corroborando os resultados, evidenciou-se que afim de minimizar os efeitos adversos da medicação no organismo os

participantes fazem uso de terapias complementares como chás. Evitando que essas pessoas deixem de tomar o medicamento preconizado pelo Ministério da Saúde e se tornem veículos de transmissão da doença.

O modo de preparo das plantas medicinais para utilização durante o tratamento da malária é um ponto de grande importância neste estudo visto que daí depende, muitas vezes, a ação terapêutica da planta utilizada. Neste estudo, 88,8 % das plantas citadas pelos participantes apontam a preparação na forma de chá como principal meio de utilização das plantas medicinais.

Este processo também foi registrado por Pires (2014) como o mais usado em trabalho semelhante realizado. Os relatos para “chá” incluem a utilização da planta tanto na forma de decocção quanto na forma de infusão. Os males relacionados ao fígado persistem por um longo tempo após o fim da malária, e também várias outras doenças podem causar danos a este órgão, o que poderia justificar o uso de espécies conhecidas para o tratamento do fígado.

Quanto à parte usada das plantas no preparo das terapias, destacam-se as folhas (55,5%), casca do caule (22,2%). Encontram-se dados semelhantes em Aguiar (2012) que também citou as folhas como a parte mais usada nas comunidades de Demerval Lobão/PI.

No presente estudo, diversas plantas foram utilizadas pelos participantes como coadjuvantes no tratamento da malária, porém apenas o chá de quinina que possui um princípio ativo que comprovadamente combate a malária, que é a quinina e também o picão, que tem o princípio ativo fenilacetileno que reduz a parasitemia da malária (FERREIRA, 2008).

As plantas mais citadas neste trabalho, por um maior número de participantes, durante o tratamento da malária e de seus males associados foram o Pição C (*Bidens pilosa* L.) foi citada 6 vezes, Boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) foi citado 5 vezes. Esta situação pode refletir duas condições correlacionadas: são plantas com maior distribuição na região e/ou são plantas mais eficientes e comprovadas localmente.

Trabalho realizado por Junior (2008), as plantas mais freqüentemente utilizadas por moradores do Rio de Janeiro, foram citados o boldo brasileiro (*Plectranthus barbatus* Andr) e a camomila (*Chamomila recutita*), resultados semelhantes ao encontrado em nosso estudo.

Dentre as plantas que causam problemas após a utilização, a única que possui efeitos colaterais comprovados é o Boldo. De acordo com Ruiz et al (2008), o Boldo possui efeitos teratogênicos, hepatotóxicos e pode causar irritação renal. Este trabalho reforça a necessidade de se orientar a população quanto à utilização das plantas medicinais para que estas sejam utilizadas de maneira correta para não ocorrerem resultados indesejados.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revelou que, no município de Porto Velho, o uso de plantas medicinais pela população pesquisada foi baixa porém não ficou em desuso, levando em consideração que os mesmos são moradores da zona urbana, o que justifica a diminuição do hábito do uso das terapias.

As plantas mencionadas pelos usuários como coadjuvantes no tratamento da malária, foram Boldo, Caequeija, Folha laranjeira, Camomila, Chá Pição, Chá pau do tenete, Chá Quina-quina, Chá Insulina Vegetal e Ipê. Exceto a quina e o picão, que comprovadamente têm propriedades que combatem a malária, as outras plantas mencionadas podem apenas ter ações sobre os sintomas dispépticos provocados pela doença ou pelos medicamentos.

Os usuários têm a percepção de que essas plantas são boas e eficazes por agir diretamente na parte do organismo que eles entendem ser a mais afetada pela malária, ou seja, o fígado.

Considera-se que este estudo trouxe contribuição para o conhecimento sobre as maneiras que as pessoas lidam com a malária e seu tratamento, bem sobre as plantas medicinais que correntemente são usadas como tratamento complementar da doença.

Assim como nesse município, outras pessoas, em outros locais do Brasil e do mundo, podem estar usando plantas medicinais no cuidado da malária. Isso remete à necessidade de que novas pesquisas sejam realizadas e que outros aspectos do uso de plantas medicinais no combate à doença sejam explorados.

Todavia, novas pesquisas com uma maior amplitude de cobertura de investigação deverão ser realizadas no intuito de caracterizar mais fielmente a população sobralense quanto ao uso de plantas medicinais.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L.C.G.G.; BARROS, R.F.M. **Plantas medicinais cultivadas em quintais de comunidades rurais no domínio do cerrado piauiense (Município de Demerval Lobão, Piauí, Brasil)**. Revista Brasileira Plantas Medicinais Botucatu. 2012.

BOCARDI, J. M. B. **Etnofarmacologia das plantas medicinais de céu azul e composição química do óleo essencial de *Plectranthus Neochilus* Schltr.** 2008. 102f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada)– Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – SIVEP – Malária. Acesso restrito, em 20/06/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de terapêutica da malária**. 6. ed. Brasília, 2010.

FERREIRA, Patrícia da Silva. **A influência das práticas populares no cuidado com a malária no município de Juruena – MT.** 2008. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Curso de Pós-Graduação em Enfermagem, UFMT, Cuiabá

FREITAS, Jussara Costa De ; FERNANDES, Marcos Emanuel Barroncas. **Uso de plantas medicinais pela comunidade de Enfarrusca, Bragança, Pará.** 13 f. Universidade Federal Do Pará. 2006.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico de 2010. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=110020>> . Acesso em: 15/06/2015.

JUNIOR, Valdir Florencio da Veiga. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** Revista Brasileira de Farmacognosia. 2008.

MS/SVS – Ministério da Saúde/ SVS. **Portal da Saúde/Malária.** Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=10933&Itemid=646. Acessado 01/07/2016.

PIRES, I.F.B. et al. **Plantas medicinais como opção terapêutica em comunidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.** Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. Campinas: v.16, n.2, supl. I, p.426-433, 2014.

RIBAS, Jordi Sánchez. **Aspectos Ecológicos Da Transmissão Da Malária Em Área Indígena Yanomami, Brasil.** 2015. 23 f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ - Rio de Janeiro- 2015.

TOMCHINSKY, Bernardo. **Etnobotânica De Plantas Antimaláricas Em Barcelos, Amazonas.** 2014. 21 f. Dissertação Mestrado em Agronomia (Horticultura). Universidade Estadual Paulista - São Paulo -2014.

WHO/ OMS – World Health Organization/ **Datas/ Malária.** Disponível em: <http://www.who.int/gho/malaria/en/> Acessado em: 01/07/2016.

RUIZ, Ana Lúcia T. G. et al. **Farmacologia e Toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*.** Revista Brasileira de Farmacognosia. 2008.

PROCESSO DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM MALÁRIA GRAVE POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Maria Cristina Martins de Oliveira

Enfermeira Especialista, Supervisora da Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/FMT-HVD

Francisco Railson Bispo de Barros

Enfermeiro Especialista, Residente de Enfermagem em Terapia Intensiva, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/FMT-HVD

Fernando da Silva Mello

Enfermeiro Especialista, Residente de Enfermagem em Terapia Intensiva, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/FMT-HVD

Cledson de Oliveira Lopes Filho

Enfermeiro, Residente de Enfermagem em Infectologia, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/FMT-HVD

Joseir Saturnino Cristino

Enfermeiro Especialista, Residente de Enfermagem em Infectologia, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/FMT-HVD

RESUMO: Objetivo: Descrever a Sistematização da Assistência de Enfermagem aplicada a um paciente diagnosticado com Malária por *Plasmodium falciparum* em sua forma grave, internado em uma UTI. **Método:** pesquisa descritiva, do tipo estudo de caso, realizada em

Unidade de Terapia Intensiva de uma fundação referência para o tratamento de doenças tropicais e infecciosas na cidade de Manaus/AM – Brasil. Participou do estudo um indivíduo adulto com diagnóstico e manifestações clínicas de malária. **Resultados:** foram identificados 13 Diagnósticos de Enfermagem, sendo seis desses classificados como determinantes das necessidades fisiológicas, três de segurança, dois sociais, um de estima e um de autorrealização. Foi identificada dependência parcial para satisfação dos cinco níveis de necessidades, evoluindo com melhora nos dias subsequentes e alta hospitalar. **Conclusão:** vivenciar a construção da Sistematização da Assistência de Enfermagem para um paciente com Malária grave possibilitou compreender a importância desse instrumento para a aquisição de conhecimento científico, além de firmá-la como a essência da enfermagem enquanto ciência.

DESCRITORES: Cuidados de enfermagem; Teoria de enfermagem; Malária.

INTRODUÇÃO

O Processo de Enfermagem (PE) impõe-se como solução para organização das ações do enfermeiro e tem a Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE) como um

instrumento que o normatiza e auxilia, sendo uma atividade privativa do enfermeiro que direciona as atividades de toda a equipe de enfermagem¹.

A SAE assegura aos pacientes um cuidado individualizado, contínuo, atualizado e com a qualidade de cuidados baseados em evidências científicas². Neste sentido, é de fundamental relevância sua aplicabilidade a um paciente diagnosticado com Malária por *Plasmodium falciparum* em sua forma grave, necessitando de assistência especializada em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

O gênero *Plasmodium*, é a protozoose de maior impacto no mundo, colocando sob risco aproximadamente 40% da população mundial (cerca de 2,4 bilhões de pessoas), em mais de 100 países³. Distribui-se por extensas regiões tropicais e subtropicais, flagelando expressivo contingente da população, sobretudo nas nações em desenvolvimento e subdesenvolvidas. De acordo com o ministério da saúde (MS) em 2013, 99,7% dos casos de malária eram registrados na região amazônica, e o Estado do Amazonas responde por 40% desse total⁴.

O Estado do Amazonas é a maior unidade federal do território brasileiro e consiste em topografia de baixa altitude e clima equatorial e possui altas temperaturas e alta pluviosidade⁵⁻⁶. Essas características ambientais, combinadas com mudanças antrópicas e fatores climáticos, favorecem a formação de criadouros de mosquitos que permite a manutenção da malária endêmica nessa região⁷.

Essa doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium* transmitidos ao homem por fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles* infectadas. Somente 4 de aproximadamente 100 espécies desses protozoários são responsáveis por infectar seres humanos: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale* e *P. malariae*, sendo o *P. falciparum* o mais perigoso⁸.

O paciente portador de malária pode apresentar febres intermitentes que, dependendo da espécie de plasmódio, ocorrem a cada 2 ou 3 dias, dores de cabeça, dores no corpo, anemia, icterícia e inchaço do fígado e baço. A doença se mantém importante causa de mortalidade em diversos lugares do mundo. As formas graves, portanto, necessitam de ações no ambiente de terapia intensiva (UTI), visando o adequado cuidado dos pacientes⁹.

Diante disso, é fundamental a aplicação da SAE, pois através dela é possível traçar um plano de cuidados ao paciente hospitalizado e realizar as intervenções que forem precisas, atuando na prevenção de futuros agravos. Para o uso da SAE, uma possibilidade é norteá-la pela Teoria das Necessidades Humanas Básicas (NHB) de Wanda de Aguiar Horta, sendo cinco níveis de necessidades que precisam ser satisfeitos por ordem de importância: fisiológicas, segurança, sociais, estima e autorrealização¹⁰⁻¹².

Tornam-se relevantes o desenvolvimento de estudos que enfoquem acerca da clínica e assistência em saúde de pacientes vítimas desta patologia. Com base nessas considerações o presente artigo tem por objetivo descrever a Sistematização da Assistência de Enfermagem aplicada a um paciente diagnosticado com Malária por

Plasmodium falciparum em sua forma grave, internado em uma UTI.

MÉTODOS

Estudo descritivo, do tipo estudo de caso, realizado numa Unidade de Terapia Intensiva de uma fundação referência para o tratamento de doenças tropicais e infecciosas na cidade de Manaus/AM – Brasil. Participou do estudo um indivíduo adulto com diagnóstico e manifestações clínicas de malária por *Plasmodium falciparum*, escolhido por ser uma forma clínica grave da doença. Os dados foram coletados através de entrevista com familiar e de informações do prontuário. Utilizou-se um instrumento com questões referentes à história clínica e às Necessidades Humanas Básicas.

Aplicou-se a Sistematização da Assistência de Enfermagem com base na Teoria das Necessidades Humanas Básicas e proposta por Wanda de Aguiar Horta. A coleta de dados ocorreu em abril de 2017. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva. O estudo obedeceu aos critérios éticos do Conselho Nacional de Saúde que trata de pesquisa com seres humanos¹³. O projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado sob CAAE: 74081317.0.0000.0005, parecer n. 2.278.023.

RESULTADOS

A primeira etapa da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), Anamnese e Exame Físico, trouxe como resultados: paciente, J.P.O.S, masculino, 22 anos, casado, agricultor familiar, natural de Iranduba – AM, proveniente de Rio Preto da Eva – AM. Foi internado em Rio Preto da Eva para esclarecimento do caso com dispneia, febre intermitente e dor retro-orbital, onde foram solicitados exames diagnósticos para dengue e malária com resultados negativo. Posteriormente, foi solicitado outro de malária com resultado positivo e iniciou-se o tratamento com Cloroquina, Primaquina e Levofloxacino. Já internado apresentou hipertermia, icterícia, hipotensão, insuficiência respiratória por possível intoxicação hídrica e foi transferido para a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado em Manaus e admitido na UTI no dia 15/04/2017, entubado, hipocorado, com crepitações em bases pulmonares, SatO₂ 90%, FC 155 bpm e FR 27 ipm. Evoluiu com piora, secreção pulmonar amarelada, oligúria e instabilidade hemodinâmica, necessitando de droga vasoativa, terapia de substituição renal, ajuste de antibioticoterapia e antimaláricos (Artesunato e Clindamicina).

Na segunda etapa foram identificados 13 Diagnósticos de Enfermagem, a partir da Taxonomia *North American Nursing Diagnosis Association* (NANDA), *Nursing Interventions Classification* (NIC) e *Nursing Outcomes Classification* (NOC). De tal modo, seis desses classificados como determinantes das necessidades fisiológicas,

três de segurança, dois sociais, um de estima e um de autorrealização. Para fins de estudo, foram selecionados cinco prioritários que representassem cada nível de NHB. A seleção foi feita pela possibilidade de maior impacto no quadro clínico situacional do indivíduo. As etapas da SAE como Diagnóstico, Planejamento e Implementação encontram-se resumidas nos Quadros 1 a 5, conforme nível de NHB.

Diagnóstico	Intervenções	Resultados esperados
Troca de gases prejudicada relacionada à lesão pulmonar por ação do <i>Plasmodium</i> .	Manter cabeceira elevada entre 30 e 45°; Manter vias aéreas superiores e inferiores pervias, aspirando conforme avaliação da ausculta pulmonar; Monitorar a função respiratória e parâmetros do ventilador mecânico; Manter rigor técnico e asséptico quando a aspiração, quando necessária.	Apresentará um padrão respiratório satisfatório mantendo saturação $\geq 95\%$.

Quadro 2 – Resumo de etapas da Sistematização da Assistência de Enfermagem referentes às necessidades de segurança. Manaus/AM – Brasil, 2017.

Diagnóstico	Intervenções	Resultados esperados
Risco de integridade da pele prejudicada relacionado à imobilidade por agentes farmacológicos.	Promover mudança de decúbito de 2/2 horas; Manter membros e articulações alinhados; Hidratar a pele após os banhos; Manter lençóis da cama sem dobras e arrumados; Manter pele limpa e seca.	A pele permanecerá íntegra, hidratada e sem lesão.

Quadro 1 – Resumo de etapas da Sistematização da Assistência de Enfermagem referentes às necessidades fisiológicas. Manaus/AM – Brasil, 2017.

Diagnóstico	Intervenções	Resultados esperados
Interação social prejudicada relacionada ao isolamento terapêutico.	Rever a história social com familiares; Facilitar o acesso nos horários de visita; Orientar quanto a patologia e sanar possíveis dúvidas.	Promoverá maior vínculo e presença da família durante a internação.

Quadro 3 – Resumo de etapas da Sistematização da Assistência de Enfermagem referentes às necessidades sociais. Manaus/AM – Brasil, 2017.

Diagnóstico	Intervenções	Resultados esperados
Risco de baixa autoestima situacional relacionado a doença física e prejuízo funcional.	Auxiliar paciente e família a aceitar tanto os sentimentos positivos quanto os negativos; Encorajar o exame do comportamento atual e as suas consequências.	Após transferência da UTI apresentará boa aceitação do quadro clínico com mudanças positivas nos hábitos de vida.

Quadro 4 – Resumo de etapas da Sistematização da Assistência de Enfermagem referentes às necessidades de estima. Manaus/AM – Brasil, 2017.

Diagnóstico	Intervenções	Resultados esperados
Risco de sentimento de impotência relacionado à enfermidade e desvantagem financeira.	Evidenciar os fatores causadores ou contribuintes; Evidenciar a disponibilidade e utilização de recursos de apoio; Demonstrar esperança e estimular revisão de experiências bem sucedidas; Envolver os familiares no planejamento terapêutico.	Apresentará sentimentos de esperança quanto ao futuro e luta pela própria vida.

Quadro 5 – Resumo de etapas da Sistematização da Assistência de Enfermagem referentes às necessidades de autorrealização. Manaus/AM – Brasil, 2017.

A quinta etapa da SAE diz respeito à Avaliação de Enfermagem que verifica as mudanças nas respostas da pessoa, família ou coletividade humana em um dado momento do processo saúde doença frente às intervenções de enfermagem. Neste caso, foi identificada dependência parcial para satisfação dos cinco níveis de necessidades, evoluindo com melhora nos dias subsequentes. Alta hospitalar dia 20/05/2015 em uso de Primaquina por mais 12 dias. Diagnóstico final: Malária por *Plasmodium falciparum* e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).

DISCUSSÃO

De modo geral, a Taxonomia NANDA apresenta maior abordagem diagnóstica aos primeiros níveis de necessidades, denominadas por Horta de necessidades psicobiológicas, mesmo que o modelo das NHB reconheça o ser humano como um todo¹¹. Dentre os problemas elencados para as necessidades fisiológicas do paciente, destaca-se uma debilidade considerada cientificamente rara de ocorrer, consequente das manifestações da malária grave⁹.

Sabe-se que a malária pode ter variadas manifestações clínicas e sindrômicas, onde o *Plasmodium* pode acometer diferentes órgãos como o cérebro, tecido hematopoiético, fígado e rim. Todavia, o paciente do estudo apresentou comprometimento do parênquima pulmonar, sintoma raro, desenvolvendo múltiplas lesões que desencadearam a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), necessitando de suporte ventilatório invasivo para promover uma adequada ventilação e troca dos gases⁸.

Dentre as necessidades de segurança, o fato de o paciente ter tido substituição da função pulmonar fisiológica com posterior sedoanalgesia, a restrito ao leito tornou-se um fator de risco para o desenvolvimento de Lesão por Pressão (LP). A avaliação diária da pele e o reconhecimento dos pacientes em risco para LP não depende inteiramente da práxis clínica do enfermeiro, mas, também, do uso coreto de instrumentos apropriados, considerados tecnologias que tem por objetivo favorecer a

qualificação da assistência do paciente em risco para melhores resultados¹⁴.

Tratando-se das necessidades sociais, o paciente encontrava-se internado na UTI, ambiente altamente especializado e restrito, limitando o acesso dos familiares e parentes a horários específicos de visita o que em longo prazo poderia enfraquecer esse vínculo. O cuidado é considerado como essencial para a sobrevivência do ser humano, onde a família representa um elo essencial, pois a mesma é responsável pelo acolhimento, proteção e cuidado de cada indivíduo¹⁵.

Apesar de estar sob sedoanalgesia, pudemos identificar pelo histórico social e familiar que a necessidade de estima do paciente poderia se apresentar prejudicada durante o processo de desmame da ventilação e sedação, assim como após a transferência da UTI, deparando-se com seu estado de saúde e as restrições decorrentes do mesmo. A equipe de enfermagem deve estar atenta para as necessidades psicossociais e psicoespirituais dos pacientes, devendo compreender o impacto causado pela doença, haja vista que determinado entendimento possibilitará o estabelecimento de diagnósticos, bem como, a implementação das intervenções de enfermagem adequadas ao momento vivido¹⁶.

Na necessidade de auto realização, observou-se um grave risco de sentimento de impotência por parte do paciente que antes era o provedor do lar e agora se encontrava acamado numa situação que fugia ao seu controle. De acordo com a teoria das NHB, as necessidades elementares, como as fisiológicas e de segurança, precisam ser satisfeitas prioritariamente, com posterior motivação para um enfrentamento positivo em busca de satisfação dos demais níveis¹⁷.

Como pode ser visto o uso da teoria das NHB de Wanda Horta foi essencial para elaboração de prioridades no atendimento e assistência de enfermagem. A identificação de necessidades por meio dos diagnósticos de enfermagem partindo dos achados clínicos do paciente permitiu um cuidado direcionado, individualizado e integral.

CONCLUSÃO

Dada à repercussão clínica, fisiológica e também psicológica que uma doença grave em que há necessidade de cuidados intensivos assume, torna-se imprescindível a atuação da enfermagem nesse contexto, a fim de que o paciente submetido ao tratamento em UTI possa ter uma experiência o mais positiva possível. A enfermagem deve estar ciente de que as doenças parasitárias como a malária são um problema de saúde pública e que a SAE constitui um instrumento potencial para otimizar o sucesso do cuidado a esse paciente. Desta forma devemos, como profissionais da saúde, preocupados com o cuidado integral do paciente, estar preparados para a implementação da mesma, a qual proporciona segurança e garante a qualidade da assistência ao paciente.

Assim, considera-se que, por meio da SAE o enfermeiro pode construir sua

assistência individualizada e baseada em evidências científicas. Nesse sentido, a realização deste estudo de caso nos permitiu a articulação entre teoria e prática, visando à construção de novos conhecimentos e a instrumentalização sobre a SAE. Concluiu-se que a assistência de enfermagem quando aplicado de forma sistematizada torna-se integral e individualizada para o paciente, além de minimizar os riscos inerentes aos procedimentos a eles impostos, bem como a ansiedade durante a internação em terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

Giehl CT, Costa AEK, Pissaia LF, Moreschi C. A equipe de enfermagem frente ao processo de implementação da Sistematização da Assistência de Enfermagem. Rev enferm atenção saúde [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 25]; 5(2):87-95. Available from: <http://seer.uftm.edu.br/revistaeletronica/index.php/enfer/article/view/1621/pdf>

Garcia TR. Sistematização da assistência de enfermagem: aspecto substantivo da prática profissional. Esc ana nery rev enferm [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 26]; 20(1):5-10. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/1277/127744318001.pdf>

Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MGA, Batista RS. Severe *Plasmodium Falciparum* malária. Ver Bras Ter Intensiva [Internet]. 2011 [cited 2018 mai 15]; 23(3): 358-369. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n3/v23n3a15.pdf>

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Malária. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde [Internet]. 2013 [Cited 2018 apr 15]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_epidemiologico_numero_1_2013.pdf

Fearnside PM. The value of protected areas in avoiding climate change in Amazonia. Updating of priority areas for conservation, Sustainable use and sharing of the biodiversity Benefits-Amazon. Biome [Internet]. 2008 [cited 2018 mai 15]; 2008: 8-11. Available from: http://philip.inpa.gov.br/publ_livres/Preprints/2008/Fearnside-Protected%20areas-engl.pdf

Tadei WP, Thatcher BD, Santos JM, Scarpassa VM, Rodrigues IB, Rafael MS. Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1998 [cited 2018 abr 25]; 59(2):325-335. Available from: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1998.59.325>

Confalonieri UEC, Margonari C, Quintao AF, Quintão AF. Environmental Change and the dynamics of parasitic diseases in the Amazon. Acta Tropica [Internet]. 2014 [cited 2018 Jan 30]; 129:33-41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X13002489>

Soares IDS, Rodrigues MM. Malaria vaccine: roadblocks and possible solutions. Brazilian journal of medical and biological research [Internet]. 1998 [cited 2017 Dez 21]; 31(3), 317-332. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X1998000300002&script=sci_arttext

Gomes AP, Vitorino RR, Costa ADP, Mendonça EGD, Oliveira MGDA, Siqueira-Batista R. Severe *Plasmodium falciparum* malaria. Rev Bras de Terapia Intensiva [Internet]. 2011 [cited 2018 mai 21]; 23(3), 358-369. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103507X2011000300015&script=sci_arttext&tlng=pt

Conselho Federal de Enfermagem. Resolução n. 358, de 15 outubro 2009. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem - SAE - nas instituições de saúde brasileiras. Rio de Janeiro: COFEN; 2009.

Horta WA. Processo de enfermagem. São Paulo: EPU; 1979.

Maslow AH. Motivación y personalidad. 1ª ed. Barcelona: Sagitario; 1954.

Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução N°466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [cited 2017 Oct 21]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

Oliveira VC, Rabelo CBM, Vieira CPB, Costa JP. Intervenções de enfermagem na prevenção de lesões por pressão: estudo descritivo-exploratório. Rev pre infec e saúde [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 27] Available from: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/6581/pdf>

Lemos TSA, Pereira ER, Costa DC, Silva RMCRA, Silva MA, Oliveira DC. Atuação do profissional de saúde junto à família com HIV/AIDS. Rev cub enferm [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 28] Available from: <http://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/931/206>

Ribeiro JP, Cardoso LS, Pereira CMS, Silva BT, Bubolz BK, Castro CK. Assistência de enfermagem ao paciente oncológico hospitalizado: diagnósticos e intervenções relacionadas às necessidades psicossociais e psicoespirituais. Rev fund care [Internet] 2016 [cited 2017 Apr 30] Available from: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/4016/pdf_1

Monteiro PV, Pereira MLD, Monteiro ARM, Silva LF, Guedes MVC, Ferreira FDW. Atenção às necessidades humanas básicas do indivíduo com AIDS. Cogitare enferm [Internet]. 2014 [cited 2017 Apr 30] Available from: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/viewFile/29902/22752>

THE USE OF LLINS REDUCES MALARIA INCIDENCE IN THE AMAZON REGION

Samuel da Luz Borges

Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do
Pará -IFPA

Cel. (91) 98438-3392 / e-mail: samuelifpa@gmail.com

Claudio Joaquim Borba-Pinheiro

Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do
Pará -IFPA

Cel. (94) 98170-0066 / e-mail: claudioborba18@gmail.com

Lourival Marques Roland Júnior

Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do
Pará -IFPA

Cel. (94) 99154-3337 / e-mail: lourivalroland@hotmail.com

Abraão Levi dos Santos Mascarenhas

Universidade do Sul e Sudeste do Pará –
UNIFESPA

Cel. (94) 98108-7879 / e-mail: abraaolevi@hotmail.com

Evander de Jesus Oliveira Batista

Universidade Federal do Pará – UFPA

Cel. (91) 98155-3115 / e-mail: evander.batista@gmail.com

strategy. This study aimed to determine the protective effect of these devices on the malaria incidence in one municipality of Amazon. Was conducted with information the Brazilian Ministry of Health and with the analysis of 10,050 slides of thick blood smears that were prepared and examined in loco. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the data and the Mann-Whitney test was used for all comparisons of the analyzed variables. The significance level was set at $p \leq 0.01$. The results revealed a significant reduction in malaria cases in all analyzed variables, including the species of the involved parasite, the level and type of infection, and the gender and age of the diagnosed individual ($p < 0.01$). These findings confirmed that these devices are an important tool for controlling the disease, as they represented a new variable inserted in the context of combating the disease in the studied population. Therefore, the use of insecticide-treated nets is recommended as a preventive measure to control malaria, and guidance to the population regarding the correct way to use this device is required to avoid problems such as the loss of naturally acquired immunity, reduction in the protective effect of the device and the development of resistance to the insecticide.

KEYWORDS: Malaria; Vector; Amazon; Nets; Insecticide

ABSTRACT: Malaria remains as the parasitic disease with the greatest impact worldwide. In Brazil, in the last years, almost all cases of disease have been recorded in the Amazon region. The fight against the vectors through insecticide treated nets is the main combat

INTRODUCTION

Malaria is the parasitic disease with the greatest *impact worldwide*. According to World Health Organization (WHO) estimates, approximately 198 million new cases were recorded in 2013, resulting in 584 thousand deaths (WHO, 2014).

The disease resulting from this infection has a classical *clinical* presentation consisting of episodes of chills followed by high fever, malaise, nausea, headache, and joint pain. Malaria is caused by several species of protozoa of the genus *Plasmodium*, with *P. falciparum* being the most prevalent species (NADJM & BEHRENS, 2012) which is usually transmitted *via the bite* of an infected female mosquito of the genus *Anopheles*.

Notably, at the end of the 1980s, access to malaria preventive and *control measures* was expanded with the installation of long-lasting insecticide-treated nets (LLINs) impregnated with insecticides such as deltamethrin, which belongs to the *pyrethroid group* of insecticides (SANTOS *et al*, 2007). The results were satisfactory (CARNEVALE *et al*, 1992) and the use of these nets was expanded by distribution in endemic areas around the world.

At the end of 2011, the Brazilian Ministry of Health provided financial *support* for the purchase and distribution of LLINs to certain municipalities located in the *Legal Amazon*, which is an area that records almost all of the total registered *malaria cases* in the country. Several municipalities adjacent to the *Trans-Amazonian highway* received this assistance, including the municipality of Pacajá in the state of Pará (PA), which received 16,850 LLINs.

Accordingly, following the WHO guidance, a distribution of mosquito nets impregnated with deltamethrin was initiated in January 2012 as a *preventive* measure for the disease. However, two years after the *installation* of these *mosquito nets*, neither scientific evidence nor an epidemiological analysis are available to determine the efficacy of this device for *preventing and controlling* malaria in the municipality of Pacajá-PA.

Considering the lack of evidence on the efficacy of this device in Pacajá-PA, this study aimed to determine the *protective effect of LLINs* with respect to the incidence of malaria in the municipality of Pacajá and the epidemiological profile of this infection before and after the *installation* of these nets.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted in 2012 and 2013 in the municipality of Pacajá, which is located in the *southwestern* mesoregion of Pará State, Brazil, adjacent to the *Trans-Amazonian Highway* (BR 230). This municipality has a population of about 40.000 inhabitants.

The investigation was a descriptive cross-sectional study with the first phase

consisting of an epidemiological survey using data obtained from the database of the *Epidemiological Surveillance System for Malaria (Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica - Malária SIVEP-MALARIA)* of the Brazilian Ministry of Health between 2010 and 2011 (before the *installation* of LLINs). The second phase of the study was conducted between 2012 and 2013 (after the distribution and *installation* of LLINs) and consisted of 10,050 slides for malaria diagnosis and *Plasmodium* species identification, which were prepared and examined *in loco*, according to the method described by Walker (BRASIL, 2013). The mean malaria prevalence was calculated from the data obtained in these two phases, and epidemiological characteristics of the disease in the population studied were compared.

The thick smear technique was used to *diagnose malaria* and to identify the *Plasmodium* species. For preparing the thick smears, drops of peripheral blood were collected from the participants' fingertips, placed on glass slides, and smeared (square-shaped, two smears per slide). After drying, the slides were immersed in methylene blue for two seconds for *dehemoglobinization* and then stained with 2% *Giemsa/phosphate buffer solution* for 10 minutes. Subsequently, the slides were washed with phosphate buffer, dried, and viewed under an optical microscope with an immersion objective, according to the method described by Walker.

This study was submitted to and approved by the *Human Research Ethics Committee* of the Institute of Health Sciences, Federal University of Pará (Universidade Federal do Pará), under number 351.836, and it is in agreement with the guidelines and standards recommended by Resolution N^o. 466 (from December 12, 2012) of the *National Health Council*.

The BioEstat 5 software was used for the statistical analysis. The Shapiro-Wilk test was used to determine the normality of the data. The Mann-Whitney test was used for independent samples in all comparisons of the variables analyzed between 2010-2011 and 2012-2013 because the data were not normally distributed. Thus, the data are expressed as medians and interquartile ranges. The percent difference was calculated using the following equation: $\Delta\% = \frac{\text{Group 1} - \text{Group 2}}{\text{Group 2}} \times 100$. Statistical *significance* was set at $p \leq 0.01$ with an error (α) of 1%.

RESULTS

Reduction in the Incidence of Malaria

In total, 16,500 LLINs were installed in the studied population between January and March 2012, and the incidence of malaria cases significantly decreased ($p < 0.0001$) two years after their installation compared with two years before their installation (Table 1), even considering the reduced number of tests performed over the study period ($p < 0.01$).

Variables	Examined Slides	Positive slides	<1/2	1/2+	+	++	+++	++++
Period	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)
2010-2011	1.010 (325.5)	275.5 (101.7)	63 (38)	21 (15.5)	25 (15.5)	158.5 (68.7)	15 (8.5)	7 (0.1)
2012-2013	457 (222)	60 (48)	13 (8.7)	4 (2)	7 (4.5)	31 (26)	2 (1.2)	0 (0)
<i>p-value</i>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.01

Md= Median; IR= Interquartile Range.

Table 1. Comparison of the mean number of malaria cases diagnosed between 2010 and 2011 (before the implementation of malaria prevention measures using LLINs) with cases diagnosed between 2012 and 2013 (immediately after the use of these nets), using plus signs to classify the level of parasitemia.

Source: **Period:** 01/2010 to 12/2011- SIVEP/Malaria/Brazilian Ministry of Health; **Period:** 04/2012 to 12/2013
 Slides examined after an active search. Blood slide examination: < 1/2 (less than 40 parasites counted in 100 examined microscopic fields); 1/2+ (40 to 60 parasites counted in 100 examined microscopic fields); + (1 parasite counted in 1 examined microscopic field); ++ (2 to 20 parasites counted in 1 examined microscopic field); +++ (21 to 200 parasites counted in 1 examined microscopic field); ++++ (more than 200 parasites counted in 1 examined microscopic field).

Table 1 also shows that the reduced incidence of malaria infections was significant at all levels of parasitemia ($p < 0.01$). The reduction in positive slides was $\Delta\% = -215.5\%$. The reductions for the cases < 1/2 and < 1/2 + were $\Delta\% = -50\%$ and $\Delta\% = -17\%$, respectively. In addition, as presented in Table 1, the cases (+; $\Delta\% = -18\%$); (++; $\Delta\% = -127.5\%$); (+++; $\Delta\% = -13\%$); and (++++; $\Delta\% = -7\%$) were also statistically reduced ($p < 0.01$) between the studied periods.

There were no cases of disease with a parasitemia level of four crosses (++++) recorded after the use of LLINs. Notably, this is the higher and more dangerous level of parasitemia, especially in the disease type known as malignant tertian, which is caused by *P. falciparum*.

Figure 1 shows the results of *positive malaria cases* by gender. The analysis also revealed a significant reduction of cases in the period between 2012 and 2013 for both males ($\Delta\% = -147.5\%$; $p < 0.0001$) and females ($\Delta\% = -70.5\%$; $p < 0.0001$), compared with the period between 2010 and 2011.

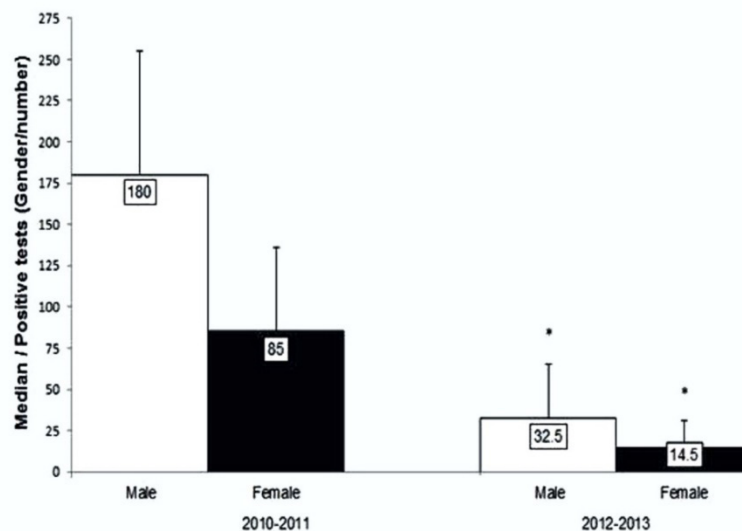


Figure 1. Results of *positive malaria cases* by gender. The analysis also revealed a significant reduction of cases in the period between 2012 and 2013 for both males ($\Delta\% = -147.5\%$; $p < 0.0001$) and females ($\Delta\% = -70.5\%$; $p < 0.0001$), compared with the period between 2010 and 2011. The symbol (*) indicates $p < 0.01$.

As shown in Table 2, the distribution of malaria per *Plasmodium* species responsible for infection and diagnosed in the studied periods also exhibited a significant reduction ($p < 0.0001$).

Variables	F	V	F+V	M	O
Period	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)
2010-2011	33.5 (16.5)	244 (102.7)	2 (1.5)	0	0
2012-2013	6 (3.1)	47 (37)	0 (0.1)	0	0
p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.002	-	-

Md = Median; IR = Interquartile Range.

Table 2. Distribution of malaria cases before and after the implementation of malaria prevention measures using LLINs, according to the *Plasmodium* species

Source: **Period:** 01/2010 to 12/2011- SIVEP/Malaria/Brazilian Ministry of Health; **Period:** 04/2012 to 12/2013; The slides were examined after an active search.

F (*Plasmodium falciparum*); V (*Plasmodium vivax*); F+V (mixed *P. falciparum* and *P. vivax* infection); M (*Plasmodium malariae*) and O (*Plasmodium ovale*)

Reduction of *P. falciparum* Malaria in All Age Groups

There was also a significant reduction ($p < 0.0001$) in infections caused by *P. falciparum* (Table 3) in all age groups.

Age Group	Child	Adult	Elderly	Total
Period	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)	Md (IR)
2010-2011	76.8 (27.8)	127.5 (70.3)	20.5 (12.4)	224.8 (90.3)
2012-2013	15 (10.5)	36 (15)	5 (3.2)	56 (22.1)
p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Table 3. Cases of *Plasmodium falciparum* malaria before and after the implementation of malaria prevention measures using LLINs, according to the patients' age groups.

Md = Median; IR = Interquartile Range.

Source: **Period:** 01/2010 to 12/2011- SIVEP/Malaria/Brazilian Ministry of Health; **Period:** 04/2012 to 12/2013; The slides were examined after an active search.

CHILD (aged 6 months to 14 years); ADULT (aged 15 to 49 years); ELDERLY (50 years and older).

DISCUSSION

Malaria has been shown to be the main health problem in several populations worldwide. In Brazil, almost all cases of the disease (99.7%) have been recorded in the Amazon region (BRASIL, 2013). Several measures following the WHO's recommendations have been developed over time to control the *chain* of malaria transmission, including indoor residual spraying, treatment with combinations of drugs, larval control (CARNEVALE *et al*, 1992; URSING *et al*, 2014; WHO, 2014) and (currently) the use of LLINs, with the latter yielding excellent results in several countries (JOSHI *et al*, 2003; KARCH *et al*, 1993; URSING *et al*, 2014; ZHANG & YANG, 1996). According to the report from the United Nations Children's Fund (UNICEF), the use of LLINs saved the lives of 125 thousand people in ten African countries between 2001 and 2007 (UNICEF, 2103).

LLINs impregnated with *deltamethrin* have been used in the Amazon, where malaria is endemic, but the results have been contradictory. Some studies indicate a low protective effect of LLINs (SANTOS *et al*, 1998), while others show a high protective effect of these devices (XAVIER & LIMA, 1986).

In the present study, the median values of malaria infections were compared before and after the *installation* of LLINs for malaria *prevention* in the municipality of Pacajá-PA, Brazilian Amazon region. The results showed a significant decrease in all levels of parasitemia in the disease ($p < 0.01$), including malaria with two crosses (++) , which, according to the classification of the Brazilian Ministry of Health, is the most common level of parasitemia of malaria infections observed in Amazonian cities (BRASIL, 2013). The parasitemia level with four crosses (++++), which is particularly severe for the infection caused by *P. falciparum* (NORONHA *et al*, 2000) was already

low before the *installation* of LLINs and was no longer observed after their use.

Malaria is a disease with a wide spectrum, ranging from subclinical or asymptomatic cases to toxemic cases, which can progress to a severe condition and even to death if not specifically and *properly treated* in a *timely* manner—also depending on the level of parasitemia and the *Plasmodium* species.

Due to its shorter *life-cycle* in different tissues, the elevated production of merozoites during both tissue and erythrocytic schizogony, and its ability to infect red blood cells of any age, *P. falciparum* can promote *hyperparasitemia*, which is closely related to the severity of infection. Moreover, *P. falciparum* is the only species that clearly alters the microcirculation, contributing to *worsening* the disease. Therefore, the majority of the cases of severe malaria and deaths in several places worldwide are caused by *P. falciparum*, although there are several reports of severe infections caused by *P. vivax* (GOMES, 2009). Therefore, these severe forms of the disease require rapid and appropriate actions for patient care.

The reduction in the number of cases of *malaria infection* with high levels of parasitemia and the absence of records of these high levels in cases of *P. falciparum* malaria after the use of LLINs in all age groups ($p < 0.0001$) may indicate a protective effect of this device against the species that cause the vast majority of *severe malaria* cases and deaths worldwide. It is also noteworthy that *preventing malaria deaths* is the main goal of the Brazilian *National Malaria Control Program (Plano Nacional de Controle da Malária, PNCM)* (OLIVEIRA-FERREIRA *et al*, 2010).

The present study also revealed a significant decrease in the incidence of infections caused by *P. vivax* and in co-infections (mixed *malaria* infections) by *P. vivax* and *P. falciparum* ($p < 0.0001$). Infections caused by *P. vivax* represent approximately 90% of all malaria cases reported in Brazil (BRASIL, 2013), demonstrating that this species greatly contributes to maintaining the malaria epidemic levels in this region.

The reduced incidence of malaria infections observed in this study is due to several factors, which include the following: *malaria vector control* by insecticide *spraying*, active searches for *Plasmodium*, diagnosis and treatment *in loco*, the population's *awareness* of the mode of transmission and of the *clinical characteristics* of the disease, and especially the use of LLINs because the majority of the bites (and malaria infections) occur indoors and by *endophagic* mosquitoes, such as *Anopheles darlingi*, which is the main vector of malaria in Brazil and exhibits an anthropophilic and *endophagic* behavior (DEANE & DEANE, 1986). The LLINs, which have a useful life of approximately 2 to 3 years (WILLIAMS & PINTO, 2012), protects individuals specifically at this point because some of these bites occur while they are sleeping.

The *malaria control programs usually aim to reach at least 80% of people at risk* of malaria in a given area, with the use of LLINs (MALARIA CONSORTIUM, 2009). In the current study, even with only 42% of the surveyed population using LLINs, the results obtained were satisfactory. These data indicate that increasing the use of this device may lead to the effective control of the disease in the municipality, which would

be positive not only for health but also for the municipality's economy because the high rate of malaria is a potential obstacle against economic development in the area of occurrence (WILLIAMS & PINTO, 2012).

Other studies (GUPTA *et al*, 1999; LANGHORNE-NDUNGU *et al*, 2008) indicate that the naturally acquired immunity to malaria, the development of which usually requires *repeated infections*, is important for preventing further *worsening* of the disease, especially in endemic regions. Therefore, a *full coverage* of LLINs for *all age* groups would have a long-term *negative impact* on the development of natural immunity, especially in children (DOOLAN *et al*, 2009; SNOW & MARSH, 2002). One must consider, however, that the losses resulting from the development of naturally acquired immunity in children are lower than the losses resulting from the effects of the disease in *malaria-endemic areas* where LLINs are not used.

This study demonstrated a decrease in malaria cases in both genders ($p < 0.0001$), with a predominance in males ($p < 0.0001$). This finding was demonstrated previously by other studies (KATSURAGAWA *et al*, 2009; VAZ & GONÇALVES, 2009) and can be explained by the fact that *males* are more *susceptible to malaria infection* because of greater contact with the mosquito vector due to their economic activities. This hypothesis is reinforced by the fact that the adult age group was more affected by the infection.

CONCLUSION

This study demonstrated that malaria remains an endemic disease in the municipality of Pacajá-PA. However, the use of LLINs proved to be an effective preventive measure, with a high level of protection against this infection. There was a significant reduction in the incidence of malaria cases when the parameters level of parasitemia, parasite species, gender and age of the vertebrate host, or simply the total number of infections diagnosed were taken into consideration. Although other factors might have influenced this reduced number of malaria infections, the LLIN can be considered a potential disease-control tool because it represents a new variable inserted in the context of combating the disease in the studied population. Regardless of the use of LLINs, adult men are still the most affected because they are *responsible* for their *families' livelihood*, which is still based on plant extraction, hunting, and fishing, and these activities increase the men's exposure to disease vector bites.

Based on the results presented in this study, the expansion of the distribution of LLINs is recommended so that this preventive measure reaches the coverage recommended by other *malaria control programs* with greater experience in using these devices. In addition, guidance to the population regarding the correct way to use LLINs is required to avoid problems such as a reduced protective effect of the device and the development of resistance to deltamethrin.

REFERENCES

- BRASIL, M.S. Boletim epidemiológico: Situação Epidemiológica da Malária no Brasil, 2000 a 2011. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2013; 44 (1): 1-16.
- CARNEVALE, P.; BITSINDOU, P.; DIOMANDÉ, L.; ROBERT, V. Insecticide impregnation can restore the efficiency of torn bed nets and reduce man-vector contact in malaria endemic areas. *Transactions Santos JB et al of the Roy Soc Trop Med Hyg.* 1992; 86: 362-364.
- DEANE, L.M.C.O.; DEANE, M.P. Malaria vectors in Brazil. *Mem I Oswaldo Cruz.* 1986; 81(2):5-14.
- DOOLAN, D.L.; DOBANO, C.; BAIRD, J.K. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Ver.* 2009; 22(1):13.
- GOMES, A.P. Malária grave. *J Bras Med.* 2009; 79 (5): 68-76.
- GUPTA, S.; SNOW, R.W.; DONNELLY, C.A.; MARSH, K.; NEWBOLD, C. Immunity to no cerebral malaria is acquired after one or two infections. *Nat Med.* 1999; 5:340—343.
- JOSHI, R.M.; GHOSE, G.; SOM, T.K.; BALA, S. Study of the impact of deltamethrin impregnated mosquito nets on malaria incidence at a military station. *Medical Armed Forces Med J India.* 2003; 59: 12–14.
- KARCH, S.; GARIN, B.; ASIDI, N.; MANZAMBI, Z.; SALAUN, J.J.; MOUCHET, J. Mosquito nets impregnated against malaria in Zaire. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1993; 53 (73): 37-53.
- KATSURAGAWA, T.H.; CUNHA, R.P.A.; SOUZA, D.C.A.; GIL, L.H.S.; CRUZ, R.B.; SILVA, A.A.; TADA, M.S.; SILVA, L.H.P. Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2009; 25 (7) 1486-1492.
- LANGHORNE-NDUNGU, F.M.; SPONAAS, A.M.; MARSH, K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol.* 2008; 9(7):725—732.
- MALARIA CONSORTIUM. Annual review 2008-09. 2009: 28. Available from: <http://www.malariaconsortium.org/userfiles/file/Annual%20Reviews/Malaria%20Review%2008-09.pdf>. Accessed 25 July 2014.
- NADJM, B.; BEHRENS, R.H. Malaria: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26 (2): 243–59.
- NORONHA, E.; ALECRIM, M.G.C.; ROMERO, G.A.S.; MACÊDO V. Clinical study of falciparum malaria in children in Manaus, AM, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33(2): 185-190.
- OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LACERDA, M.V.G.; BRASIL, P.; LADISLAU, J.L.B.; TAUIL, P.L.; DANIEL-RIBEIRO, C.T. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010; 9:1-15. doi: 10.1186/1475-2875-9-115.
- SANTOS, J.B.; SANTOS, F.D.; MARSDEN, P.; TOSTA, C.E.; ANDRADE, A.L.S.S.; MACÊDO, V. Ação de mosquiteiros impregnados com deltametrina sobre a morbidade da malária em uma área da Amazônia Brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(1): 1-9.
- SANTOS, M.A.T.; AREAS, M.A.; REYES, F.G.R. Pyrethroids: a review. *Alim Nutr.* 2007; 18 (3): 339-349.
- SNOW, R.W.; MARSH, K. The consequences of reducing transmission of *Plasmodium falciparum* in Africa. *Adv Parasitol.* 2002; 52:235—264.

UNICEF. Malaria and health. Home page. http://www.unicef.org/health/index_malaria.html. 2013. Accessed 25 March 2015.

URSING, J.; ROMBO, L.; RODRIGUES, A.; AABY, P.; KOFOED, P.E. Malaria Transmission in Bissau, Guinea-Bissau between 1995 and 2012: Malaria Resurgence Did Not Negatively Affect Mortality. *PLoS ONE*. 2014; 9 (7): 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0101167.

VAZ, A.K.M.G.; GONÇALVES, M.J.F. Prevalência da Malária e perfil epidemiológico em Manaus no período de 2003 a 2008. *XVIII Congresso de Iniciação Científica da UFAM [XVIII Scientific Initiation Congress of UFAM]*. 2009.

WILLIAMS, J.; PINTO, J. Manual de Entomologia da Malária: Para Técnicos de Entomologia e Controlo de Vetores. *USAID*. 2012; p.84.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Malaria report 2014. Geneva. 2014; p227 (2) Available from: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria. Accessed 12 April 2015.

XAVIER, P.A.; LIMA, J.E.N.S. O uso de cortinas impregnadas com deltametrina no controle da malária em garimpos no Território Federal do Amapá [The use of deltamethrin-impregnated curtains for the control of malaria in gold fields in the federal territory of Amapá.]. *Rev. bras. malariol. doenças trop.* 1986; 38 (1)137-139.

ZHANG, Z.; YANG, C. Application of deltamethrin-impregnated bednets for mosquito and malaria control in Yunnan, China. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1996; 27(2):367-371.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE CALDOS METABÓLITOS OBTIDOS A PARTIR DE FUNGOS ISOLADOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE *ANOPHELES* SPP

Cláudia Patrícia da Silva Tavares

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus - AM

Michael Rubem Miranda Tiago

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus – AM

Rosemary Aparecida Roque

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus – AM

Wanderli Pedro Tadei

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia -
INPA
Manaus - AM

RESUMO: A malária é um dos principais problemas de saúde pública causada por parasitas do gênero *Plasmodium*. No Brasil, o mosquito *Anopheles darlingi* é o principal vetor do plasmódio em humanos. Na busca de alternativas o presente estudo objetivou verificar a eficiência de caldos metabólitos produzidos a partir de linhagens de fungos isolados do solo do Bosque da Ciência/INPA contra larvas de *Anopheles* spp. Foram coletadas amostras de solo do Bosque da Ciência/INPA em seis pontos distintos. Os

fungos isolados do solo foram isolados e selecionados para a produção de caldos metabólicos. Vinte amostras foram testadas em bioensaios seletivos. Os caldos metabólicos produzidos com as amostras fúngicas isoladas do solo foram eficientes, matando todas as larvas L3 de *Anopheles* spp. em sua maioria em 24 horas. Os caldos metabólicos apresentaram potencial inseticida para o controle biológico de *Anopheles* spp. Dos fungos foram identificados os gêneros *Trichoderma*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scopulariopsis* e *Gliocladium*.

PALAVRAS-CHAVES: Malária, fungo, controle.

ABSTRACT: Malaria is one of the major public health problems caused by parasites of the genus *Plasmodium*. In Brazil, the *Anopheles darlingi* mosquito is the main vector of *plasmodium* in humans. In the search for alternatives the present study aimed to verify the efficiency of broth metabolites produced from strains of fungi isolated from the soil of the Forest of Science / INPA against larvae of *Anopheles* spp. Soil samples from the Bosque da Ciência / INPA were collected at six different points. Isolated soil fungi were isolated and selected for the production of metabolic broths. Twenty samples were tested in selective bioassays. The metabolic broths produced with the fungal samples isolated from the soil were

efficient, killing all larvae L3 of *Anopheles* spp. mostly in 24 hours. The metabolic broth presented an insecticidal potential for the biological control of *Anopheles* spp. Of the fungi were identified the genera *Trichoderma*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scopulariopsis* and *Gliocladium*.

KEYWORDS: Malaria, fungi, control.

1 | INTRODUÇÃO

A malária é um dos principais problemas de saúde pública que afeta principalmente populações pobres em regiões tropicais e subtropicais (Motoki, 2012), causada por parasitos do gênero *Plasmodium* Marchiafava e Celli, 1885, por meio da picada da fêmea dos mosquitos do gênero *Anopheles* Meigen, 1818 infectados (Brasil, 2014). Os *P. falciparum* e *P. vivax* são os mais prevalentes no Brasil (Brasil, 2014).

O principal vetor da malária no Brasil é o *Anopheles darlingi*, cujo comportamento é altamente antropófilo e endofágico. Entre as espécies brasileiras, o *An. darlingi* é a mais frequente picando o homem no interior das residências e nas proximidades das mesmas (Tadei *et al.*, 1998; Tadei e Dutary, 2000; Brasil, 2014).

No controle do mosquito foi baseado em várias ações, como: o manejo ambiental, promovendo mudanças no meio ambiente para a destruição de criadouros potenciais do vetor; melhorias em saneamento básico e coleta de resíduos sólidos; conscientização comunitária quanto à infestação domiciliar pelo mosquito e controle químico das várias formas do vetor (De Sousa, 2013).

O controle biológico é uma alternativa vantajosa em relação ao controle químico, especialmente quanto ao impacto do meio ambiente, custos e desenvolvimento de resistência (Santi, 2009). O controle biológico não é tóxico para o meio ambiente, além de ser natural e biodegradável, pois é efetivo e seguro para o homem e animais (De Sousa, 2013; Martins e Vieira, 2013).

Entre os microrganismos existem fungos filamentosos com potencial para o controle biológico de insetos. O fungo *Metarhizium anisopliae* é um dos fungos entomopatogênicos mais utilizado no controle de pragas. O *M. anisopliae* é um fungo filamentoso, apresenta características importantes para seleção de um agente para controle biológico como distribuição cosmopolita, encontrado comumente em solos, em clima temperado e tropical (De Sousa, 2013).

O controle de mosquitos representa uma ferramenta eficaz para controle integrado de vetores para reduzir a transmissão da malária usando metabólitos secundários extracelulares produzidos por fungos entomopatogênicos (Bücker *et al.*, 2013). Desde modo o objetivo do trabalho foi avaliar a eficiência de caldos metabólicos de fungos isolados do solo do Bosque da Ciência/INPA contra larvas de *Anopheles* spp., e verificar a eficiência da quitina de camarão na produção de substâncias inseticidas.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

As coletas de solo foram realizadas no Bosque da Ciência/INPA, localizado na cidade de Manaus. Ao todo seis locais distintos foram selecionados e denominados de P1 a P6 (Tabela 1).

Ponto de coleta	Coordenadas georeferencial
P1	S3°05'52.11"/W59°59'07.40"
P2	S3°05'53.90"/W59°59'06.53"
P3	S3°05'55.76"/W59°59'06.03"
P4	S3°05'55.76"/W59°59'07.48"
P5	S3°05'56.8" /W59°59'10.50"
P6	S3°05'54.1" /W59°59'10.21"

Tabela 1. Locais de coleta dos solos no Bosque da Ciência/INPA e coordenadas geográficas.

No isolamento dos fungos foi utilizada a Técnica de Vanbreuseghem (Lacaz *et al.*, 2002), com algumas modificações. Foram colocados 15 g do solo coletado em placas de Petri esteréis e umedecido com água destilada, sobre o solo foram colocados como isca 20 g de Quitina Himedia® autoclavado em água destilada. Após o crescimento de hifas entre 30 a 37 dias, sobre a quitina porções destas hifas foram isolados em tubos de ensaio contendo meio de cultura ágar batata dextrose (BDA) acrescido de 250mg/L de cloranfenicol, para inibir o crescimento de bactérias.

A identificação foi feita pelo Método de Riddell, que consisti em colocar um pequeno bloco de meio de cultivo específico (BDA) sobre a lâmina contida em placa de Petri e repicar a amostra a ser identificada no bloco de meio de cultura e cobrir com uma lamínula, sendo incubada a temperatura ambiente até que o crescimento alcançou o tamanho suficiente entre 5 a 10 dias sobre a lâmina e lamínula, que foi retirada da placa e corada com azul de lactofenol, para a observação em microscópio óptico (Lacaz *et al.*, 2002).

Para a produção dos caldos metabólitos, as colônias isoladas do solo foram inoculadas em placas de petri contendo (BDA) e cloranfenicol. Após o crescimento de 5 a 10 dias, ¼ da colônia foi inoculado em Erlenmeyer contendo 150 mL de meio líquido (Tabela 2).

Em seguida as amostras foram inseridas na incubadora com agitação orbital com 27°C de temperatura, umidade relativa entre 80% e 90% a 120 rpm durante

20 dias representada na figura 9 (Moraes *et al.*, 2001). As amostras fúngicas foram preservadas em água destilada pelo Método de *Castellani* (Figueiredo *et al.*, 1989).

Ingrediente	Quantidade
Caldo nutriente	13 g
Fosfato de potássio monobásico	5 g
Cloranfenicol	250 mg
Frutose	15 g
Quitina de camarão Himedia®	1,5 g
Água destilada	1000 mL

Tabela 2. Composição do meio líquido utilizado para a produção dos caldos metabólicos.

Após o período de produção de enzimas degradadoras das amostras em meio líquido, foi realizada uma filtração com o filtro Millipore Millex GP Celulose com porosidade de 0,22 μm (Bücker *et al.*, 2013). Os caldos filtrados foram conservados em frascos de vidro estéreis.

A montagem dos bioensaios foram feitas de acordo com os critérios de Dulmage (1990). Foram utilizadas 20 caldos diferentes nos bioensaios seletivos. Foram colocados 3 mL do filtrado em copo plástico contendo 10 larvas de 3º estágio mais o alimento (ração de peixe macerada), cada bioensaio foi montado em triplicata e mais um grupo controle contendo 10 larvas de 3º estágio, 3 mL de água destilada e alimento (Figura). As leituras foram realizadas com 24, 48 e 72 horas.

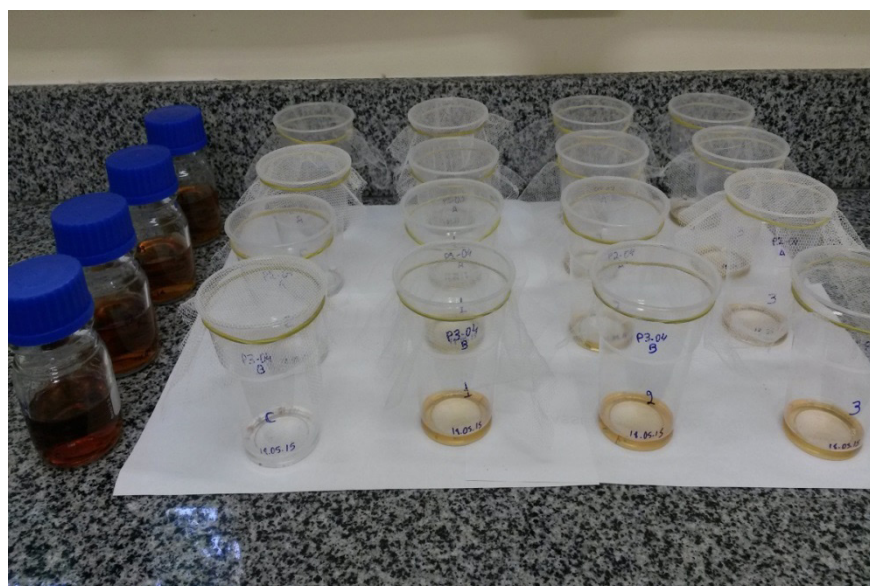


Figura 1. Bioensaios seletivos realizados com os caldos metabólitos produzidos a partir de fungos isolados do Bosque da Ciência/INPA, Manaus, AM.

Para a análise de dados, foi calculado a taxa de mortalidade das larvas usando a fórmula apresentada abaixo (Gomes e Ferreira, 2004).

$$F_A = \frac{P_A}{P} \times 100$$

onde:

F_A = Frequência de mortalidade.

P_A = Número de larvas mortas no bioensaio.

P = Número total de larvas usadas no bioensaio.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número total de fungos filamentosos isolados foi de 102 que comporá o banco de dados de fungos entomopatogênicos para vetores de doenças do Laboratório de Malária e Dengue/INPA, sendo que 39 não foram testadas e estão em estoque para futuros experimentos, 43 foram descartadas por contaminação por outros fungos do ambiente não sendo possível purificá-las e 20 linhagens foram testadas (Tabela 3).

Ponto de coleta	Linhagens isoladas	Atividade inseticida	Linhagens Identificadas (Gênero)
P1	P1-01 A	+	<i>Trichoderma</i> sp.*
	P1-02 A	+	--
	P1-03 A	+	<i>Gliocladium</i> sp.
	P1-04 A	+	<i>Gliocladium</i> sp.
	P1-03 B	+	--
	P1-04 B	+	--
P2	P2-03 A	+	--
	P2-04 A	+	<i>Trichoderma</i> sp.
	P2-04 B	+	--
	P2-05 B	+	<i>Trichoderma</i> sp.
	P2-06 B	+	<i>Trichoderma</i> sp.
P3	P3-04 A	+	--
	P3-01 B	+	--
	P3-04 B	+	--
P4	P4-01 B	+	--
	P4-03 B	+	<i>Trichoderma</i> sp.
P5	P5-03 B	+	--
	P5-04 B	+	--
P6	P6-01 A	+	--
	P6-02 A	+	<i>Trichoderma</i> sp.

Tabela 3. Linhagens isoladas e testadas nos bioensaios com atividade inseticida e gêneros de fungos identificados.

(+) Resultado positivo

(--) Não identificado

(*) Gênero mais frequente

No ponto P1 foram identificados dois gêneros, *Gliocladium* sp e *Trichoderma* sp, enquanto que nos demais pontos foram encontrados apenas fungos do gênero *Trichoderma* sp.

A maioria dos fungos isolados da quitina cresceu no meio de cultura BDA em tubos de ensaio a temperatura ambiente, no entanto, algumas linhagens não apresentaram crescimento. No trabalho realizado por Naime (2009) foi feito teste de crescimento dos fungos isolados em meio de cultura contendo quitina, observou que os fungos desenvolveram melhor na estufa (25°C a 28°C) em 48h no meio de cultura contendo 2,5% de quitina.

Excelentes taxas de crescimentos em diferentes meios de culturas com quitina foram obtidos por Silva e Motta *et al.*, (2009), sendo que o meio contendo carapaça de camarão adicionada de sais apresentou maiores taxas de crescimento das colônias analisadas, uma alternativa para a seleção de fungos com atividade quitinolítica.

No solo do Bosque da Ciência foram identificados cinco gêneros de fungos, sendo eles *Trichoderma*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Scopulariopsis* e *Gliocladium*, observa-se que o fungo do gênero *Trichoderma* sp. foi o mais predominante em todos os pontos de coleta (Tabela 3).

O gênero *Trichoderma* é um fungo natural de solo, muito utilizado no controle biológico por apresentar diversos mecanismos de ação contra patógenos. De acordo com Costa (2014), o *Trichoderma*, produz enzimas do grupo das quitinases e/ou glucanases que são responsáveis pela supressão de diversos patógenos, quebrando a parede celular e rompendo as células.

Dos 20 isolados testados nos bioensaios, 70% apresentaram mortalidade das larvas de 3º estágio em até 24 horas e 30% até 48 horas do início dos experimentos, conforme representado na Tabela 4. De todas as linhagens testadas, 14 (70%) foram bastantes efetivas contra as larvas de terceiro estágio de *Anopheles* spp., provocando a mortalidade de 100% em 24h (Tabela 4).

Linhagens	Nº de larvas testadas	Mortalidade			Controle Nº / (%)
		24 h Nº / (%)	48 h Nº / (%)	72 h Nº / (%)	
P1-01 A	30	29 / (96,7)	1 / (3,3)	-	0 / (0,0)
P1-02 A	30	27 / (90,0)	3 / (10,0)	-	0 / (0,0)
P1-03 A	30	28 / (93,4)	2 / (6,6)	-	0 / (0,0)
P1-04 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P1-03 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
PI-04 B	30	29 / (96,7)	1 / (3,3)	-	0 / (0,0)
P2-03 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P2-04 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P2-04 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P2-05 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P2-06 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P3-04 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)

P3-01 B	30	27 / (90,0)	3 / (10,0)	-	0 / (0,0)
P3-04 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P4-01 B	30	28 / (93,4)	2 / (6,6)	-	0 / (0,0)
P4-03 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P5-03 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P5-04 B	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P6-01 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)
P6-02 A	30	30 / (100,0)	-	-	0 / (0,0)

Tabela 4. Percentual de eficiência de caldos metabólicos de fungos filamentosos isolados do solo do Bosque da Ciência/INPA na mortalidade de larvas de terceiro estágio de *Anopheles* spp.

Resultados semelhantes foram observados por Silva *et al.*, (2008), com isolados de *Metarhizium anisopliae* que ocasionou a mortalidade de até 100% das larvas de segundo estágio de *A. aegypti*. Testes realizados por Sundaravadivelan e Padmanabhan (2014), com filtrados extracelulares de *Trichoderma harzianum* contra *A. aegypti* após a exposição durante 24h, demonstraram a mortalidade entre 92 e 96% para o primeiro e segundo estádios e 100% para terceiro, quarto estádios e também para pupa, corroborando com os achados do presente estudo.

Trabalhos realizados em laboratório por Bukhari *et al.* (2010), com *B. bassiana* e *M. anisopliae* que são fungos do solo demonstraram que ambas as espécies fúngicas apresentam potencial como agentes de controle das larvas, causando alta mortalidade de larvas de *Anopheles gambiae* e *Anopheles stephensi*.

O controle de larvas usando metabólitos secundários extracelulares produzidos por fungos entomopatogênicos representa uma ferramenta eficaz para controle integrado de vetores, reduzindo a transmissão da malária. Bücken *et al.*, (2013), também constatou a eficácia dos metabólitos extracelulares em fungos *Pycnoporus sanguineus* e *Pestalotiopsis virgulata*, destacando o efeito larvicida dos extratos contra as larvas de *A. aegypti* e *Anopheles nuneztovari*, sendo o *Anopheles nuneztovari* mais suscetíveis a esses extratos.

O fungo *M. anisopliae* também contribui para a perda de apetite e redução da alimentação da larva, em consequência da produção de toxinas e ruptura mecânica dos tecidos pelo crescimento de micélio (De Sousa, 2013). A ação de enzimas no entomoparasitismo por fungos não está amplamente elucidada, estudos recentes afirmam que as várias classes de hidrolases secretadas durante a penetração da cutícula são fundamentais para a eficiência do processo, ocorrendo um sinergismo entre as enzimas para a invasão do hospedeiro (Palma, 2006).

4 | CONCLUSÃO

O meio líquido testado com quitina de camarão, foi eficiente para a produção de enzimas degradadoras. Porém, novas análises dos caldos devem ser realizadas

para a compreensão dos compostos produzidos e que estão envolvidos na morte das larvas.

Novas investigações devem ser realizadas com o objetivo de isolar metabólitos específicos que darão origem a compostos que possuem propriedades larvicidas. Além disso, devem ser testadas diferentes concentrações destes compostos em bioensaio de dose com parâmetros de Concentração Letal (CL_{50} e CL_{90}).

REFERÊNCIAS

BUKHARI, T.; MIDDELMAN, A.; KOENRAADT, C. J.; TAKKEN, W., & KNOLS, B. G. **Factors affecting fungus-induced larval mortality in *Anopheles gambiae* and *Anopheles stephensi***. *Malaria journal*, v. 9. 2010. 22.

BÜCKER, A.; SOUZA, H. Q.; TIAGO, M. R. M.; RODRIGUES, I. B.; TADEI, W. P. **Aplicação de fungos endofíticos no controle biológico de vetores da malária (*Anopheles* sp.) e dengue (*Aedes* sp.)** p. 175-194. In: Bermúdez, E. G. C. et al. *Entomologia na Amazônia brasileira*. v.2. Manaus: Editora INPA. 2013. 234 pp.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_malaria.pdf>. Acesso em: 10/05/2015.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância e Saúde**. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saude-linkado-27-11-14.pdf>>. Acesso em: 26/03/2015.

COSTA, L. B. **Efeito da radiação ultravioleta-B sobre *Trichoderma* spp. *Clonostachys rosea*, agentes de biocontrole de fitopatógenos**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Lavras. Lavras, MG. 2014. p. 80.

DE SOUSA, N. A. **Controle de ovos de *Aedes aegypti* com *Metarhizium anisopliae* IP 46 por diferentes técnicas**. *Vaccine*. v. 6, 2013. p. 669-705.

DULMAGE, H.T.; YOUSTEN, A. A.; SINGER, S.; LACEY, L.A. **Guidelines for production of *Bacillus thuringiensis* H-14 and *Bacillus sphaericus***. UNDP/World Bank /WHO, *Steering Committee to Biological Control of Vectors*, Genebra, Suíça. 1990.59 pp.

FIGUEIREDO, M. B.; PIMENTEL, C. P. V. **Métodos de preservação de fungos em cultura**. *O Biológico*. São Paulo, v. 55. 1989. p. 27-33.

GOMES, A. S.; FERREIRA, S. P. **Análise de dados ecológicos**. Universidade Federal Fluminense. Departamento de Biologia Marinha. Niterói, RJ. 2004. p. 30.

GOMES, C. R. P. **Estratégias de controle biológico de larvas de mosquito *Aedes aegypti* com fungos entomopatogênicos**. Tese de doutorado. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes, RJ. 2009. p. 82.

LACAZ, C. S.; PORTP, E.; MARTINS, J. E. C. **Tratado de Micologia Médica**. São Paulo, Sarvier. 2002. p. 1120.

LOPES, F. C. **Produção e Análise de Metabólitos Secundários de Fungos Filamentosos**. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande Do Sul. Porto Alegre, RGS. 2011. p. 130.

MARTINS, L. M. A.; VIEIRA, F. O. **Alternativas para o controle biológico do agente transmissor da dengue-*Aedes aegypti* L.** Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix. *Acervo da Iniciação Científica*. 2013. p.11.

MORAES, A. M. L.; COSTA, G. L.; BARCELLOS, M. Z. C.; OLIVEIRA, R. L.; OLIVEIRA, P.C. **The entomopathogenic potential of *Aspergillus* spp. in mosquitoes vectors of tropical diseases.** *J. Basic Microbiol.* v. 41. 2001. p.45-49.

MOTOKI, M. T. **Caracterização de populações de *Anopheles darlingi* (Diptera/Culicidae) do Brasil por estruturas de morfologia externa dos ovos, das asas e por sequências gênicas.** Tese de doutorado. Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Epidemiologia. São Paulo, SP. 2012. p. 121.

OLIVEIRA, F. R. **Prospecção de fungos para o controle de *Anticarsia gemmatalis* Hübner, 1818 (Lepidoptera: Noctuidae).** Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Maria, RS. 2013. 69 p.

PALMA, L. P. **Análise do padrão da expressão dos genes *chit1*, *chi2* e *chi3* que codificam quitinases no fungo entomopatogênico *Metarhizium anisopliae*.** Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular do Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. 2006. 84 pp.

SANTI, L. **Relação patógeno-hospedeiro: análise bioquímica e proteômica da interação do fungo *Metarhizium anisopliae* e seus hospedeiros artrópodes.** Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS. 2009. p. 171.

SILVA, R. O.; SILVA, H. H.; & LUZ, C. **Effect of *Metarhizium anisopliae* isolated from soil samples of the central Brazilian cerrado against *Aedes aegypti* larvae under laboratory conditions.** *Revista de Patologia Tropical*, v. 33. 2008. p. 207-216

SILVA, L. R. C.; MOTTA, M. S. **Fungos isolados de cultivos do camarão *Litopenaeus vannamei* Boone e caracterização quanto a produção de quitinase, protease e aflatoxina.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE. 2009. p. 98.

SUNDARAVADIVELAN, C.; PADMANABHAN, M. N. **Effect of mycosynthesized silver nanoparticles from filtrate of *Trichoderma harzianum* against larvae and pupa of dengue vector *Aedes aegypti* L.** *Environmental Science and Pollution Research*. v. 21. 2014. p. 4624-4633.

TADEI, WP. et al. **Ecologic observations on anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon.** *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 59. 1998. p. 325-335.

TADEI, W. P.; DUTARY T., B. **Malaria vectors in the Brazilian Amazon: *Anopheles* of the subgenus *Nyssorhynchus*.** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 42. 2000. p. 87-94.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-85-7

